



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KONYA ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

DELTA NÖTROFİL İNDEKSİNİN (DNI) EKTOPIK GEBELİK

ÖN TANISINDAKİ ROLÜ

DR.ŞEYMA NUR KARADAĞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA/2025



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KONYA ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**DELTA NÖTROFİL İNDEKSİNİN (DNI) EKTOPIK GEBELİK
ÖN TANISINDAKİ ROLÜ**

DR.ŞEYMA NUR KARADAĞ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğretim Üyesi DİLAY GÖK KORUCU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA/2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR	iv
TABLolar.....	vi
RESİM.....	vii
FİĞÜRLER.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EKTOPIK GEBELİK.....	3
2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.1.1.1.İnsidans	3
2.1.1.2 Mortalite.....	4
2.1.2.RİSK FAKTÖRLERİ	4
2.1.2.1 Yüksek Derece Risk Faktörleri	5
2.1.2.2 Orta Derece Risk Faktörleri	6
2.1.2.3.Düşük Derece Risk faktörleri.....	8
2.1.2.4 Diğer Risk Faktörleri	9
2.1.3.ANATOMİK YERLEŞİM.....	10
2.1.3.1 Tubal Gebelik	11
2.1.3.2. Ovaryan Gebelik.....	11
2.1.3.3. İnterstisyel Gebelik (Kornual Gebelik).....	11
2.1.3.4 Servikal Gebelik	13
2.1.3.5 Abdominal Gebelik.....	13
2.1.3.6 Heterotopik Gebelik	14
2.1.3.7 Sezaryen Skar Gebeliği.....	14
2.1.3.8 Histerektomi Sonrası Ektopik Gebelik	14
2.1.4 KLİNİK BULGULAR VE FİZİK MUAYENE.....	15
2.1.5 TANI YÖNTEMLERİ.....	15
2.1.5.1 Human Chorionic Gonadotropin (HCG)	15
2.1.5.2 Transvajinal Ultrason (TVUSG)	17

2.1.5.3 Progesteron.....	17
2.1.5.4. D&C (Dilatasyon Küretaj)	18
2.1.5.5. Laparoskopi (L/S).....	18
2.1.5.6 Kuldosentez.....	18
2.1.5.7 Diğer Yöntemler	19
2.1.6 AYIRICI TANI	19
2.1.7 TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....	19
2.1.7.1. Ekspektan Yaklaşım	19
2.1.7.2. Medikal yaklaşım	20
2.1.7.3. Cerrahi Yaklaşım.....	25
2.2. SİSTEMİK ENFLAMATUAR BELİRTEÇLER ve EKTOPİK GEBELİK..	29
3.GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ	31
3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE ARAŞTIRMA SÜRECİ.....	31
3.3. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ.....	31
3.4. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	31
3.5. ÇALIŞMANIN DIŞLAMA KRİTERLERİ.....	32
3.6. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ	32
4.BULGULAR.....	33
5.TARTIŞMA.....	38
6.SONUÇ	45
7.KAYNAKÇA.....	46

TEŞEKKÜR

Başta klinik eğitim sorumlumuz saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan GÜNENC'e,

Asistanlığım süresince bize desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, eğitim ve tez sürecimde verdiği değerli desteğinden dolayı kıymetli hocam, tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Dilay GÖK KORUCU 'ya

Asistanlığım boyunca maddi manevi her sıkıntımızda desteğimize koşan, hakkını hiç ödeyemeyeceğim çok kıymetli hocam Doç. Dr. Nur Gözde KULHAN'a,

Azmiyle heyecanıyla her zaman bize örnek olan, yeri geldiğinde bizimle dertlenip bizimle sevinen, çok kıymetli hocam Doc. Dr. Sevcan SARIKAYA' ya,

Eğitimim süresince gerek hastaları ile olan iletişimini gerekse hekimliğe olan bakış açısını her zaman kendime örnek aldığım, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Ümmügülsüm ESENKAYA'ya,

Yine tüm bu süreçte bir zamanlar intörnü olduğum sonrasında asistanı olmanın gururunu yaşadığım kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Melike Geyik BAYMAN'a

Asistanlığımın başından bugüne kadar her zaman bizi destekleyen, üzerimizde çok emeği olan çok değerli Dr. Öğr. Üyesi Mete BERTİZLİOĞLU'na,

Ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım kıymetli abim Op. Dr. Mete Can ATEŞ'e

Onlarla çalıştığım için şanslı hissettiğim, sadece asistanlıkta değil tüm meslek hayatım boyunca birbirimizin derdine koşacağımıza inandığım çok kıymetli eş kıdemlilerim; Bahriye, Seyran, Hülya, Ebru, Muhammet, Osman ve Kenan'a

Bu zorlu süreçte her anımda yanımda olan, bana desteğini ve güvenini hep hissettiğim hayat arkadaşım, çok kıymetli eşim Muhammet Mustafa KARADAĞ'a,

Her zaman bana inanan, güvenen ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan çok değerli annem, babam, kardeşime ve sevgili aileme,

Sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

KISALTMALAR

AFP	: Alfa-fetoprotein
Beta-hCG	: Beta Human Chorionic Gonadotropin
CSP	: Sezaryen Skar Gebeliği
DES	: Dietilstilbestrol
D/C	: Dilatasyon ve Küretaj
DNLR	: Türetilmiş Nötrofil Lenfosit Oranı
DNI	: Delta Nötrofil İndeksi
DMPA	: Depo Medroksiprogesteron Asetat
EMR	: Eozinofil Monosit Oranı
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HB	: Hemoglobin
IG	: İmmatür Granülosit
IM	: İntramuskuler
IV	: İntravenöz
IVF	: İn Vitro Fertilizasyon
IUP	: İntrauterin Gebelik
LNG-RİA	: Levonorgesterollü RİA
L/S	: Laparoscopi
MTX	: Metotreksat
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MLR	: Monosit Lenfosit Oranı
NLR	: Nötrofil Lenfosit Oranı
NLPR	: Nötrofil /Lenfosit*Platelet Oranı
OHSS	: Ovaryan Hiperstimulasyon Sendromu
PAPP-A	: Pregnancy -Associated Plazma Protein A
PID	: Pelvik İnflamatuvar Hastalık
PIV	: Pan İmmun -İnflamasyon Değeri
PLT	: Platelet
PLR	: Platelet Lenfosit Oranı
POP	: Sadece Progestin İçeren Kontraseptifler

PROKR2	: Prokinetikin Receptor-2
RIA	: Rahim İçi Araç
SII	: Sistemik İmmün İnflamatuar İndeksi
SIRI	: Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi
TVUSG	: Transvajinal Ultrasonografi
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WBC	: Beyaz küre
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri
YBG	: Yeri Bilinmeyen Gebelik

TABLÖLAR

TABLO 1.....	12
TABLO 2.....	21
TABLO 3.....	23-24
TABLO 4.....	34
TABLO 5.....	34
TABLO 6.....	34-35
TABLO 7.....	36

RESİM

RESİM 1	10
RESİM 2	17
RESİM 3	28

FIGÜRLER

FIGÜR 1	37
---------------	----

ÖZET

AMAÇ

Normal intrauterin gebelik veya ektopik gebelik (EG) arasındaki ayrımı yapmak erken gebelikte önemli bir klinik zorluktur. Günümüzde seri β -insan koryonik gonadotropini (β -hCG) ve progesteron, ultrasonun yetersiz kaldığı durumlarda gebelik prognozunu değerlendirmek için en yaygın kullanılan plazma biyobelirteçleridir. Bununla birlikte, hiçbir biyobelirteç EG'yi yeterli ve tekrarlanabilir doğrulukla tahmin edemez. Ektopik gebeliğin, gebelikle ilişkili ölümlerin %4'ünden sorumlu olması ve özellikle 1.trimesterde maternal mortalitenin en önemli sebeplerinden biri olduğu göz önünde bulundurularak erken dönem teşhisi son derece önemlidir. Bu nedenle, EG'yi doğru bir şekilde teşhis edebilecek yeni plazma biyobelirteçlerinin tanımlanması, büyük klinik değere sahip olacaktır. Özellikle son yıllarda inflamatuvar belirteçlerin ektopik gebelik ön tanısındaki yeri pek çok araştırmacı tarafından ele alınmıştır. Çalışmamızda ektopik gebeliğin inflamatuvar bir süreç olması nedeniyle başta DNI olmak üzere hematolojik inflamatuvar belirteçlerin erken dönem ektopik gebelik ön tanısında yol gösterici olup olmadığını tespit etmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 2019-2023 yılları arasında Konya Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran ektopik gebelik tanısı konulan hastalar ile sağlıklı gebeler çalışmaya dahil edildi. Ektopik grubu çalışma grubu olarak belirlenirken 6-8 haftalık sağlıklı gebeler kontrol grubu olarak belirlendi. Her iki grubun yaş, gravida, parite, vücut kitle indeksi (VKİ) ve başvuru anında bakılan hemogramdan elde edilen veriler ışığında başta delta nötrofil indeksi (DNI) olmak üzere, beyaz küre (WBC), hemoglobin(HB), platelet (PLT), nötrofil, eozinofil, bazofil, monosit sayıları, nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR), eosinofil monosit oranı (EMR), monosit lenfosit oranı (MLR), sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI), Sistemik immun inflamasyon indeksi (SII) , türetilmiş nötrofil lenfosit oranı (dNLR), nötrofil (lenfosit çarpı platelet) oranı (NLPR), pan immun-inflamasyon değeri (PIV) oranlarını değerlendirdik. Verilerin istatistiksel analizi ise IBM SPSS 27 paket programı kullanılarak yapıldı. P <0.05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

Araştırmada yer alacak katılımcı sayısı hesaplanırken G*Power 3.1.9 programı kullanılmıştır. Hesaplama yapılırken testin türüne göre belirtilen parametreler için hata payı 0.05, güç değeri 0.95 ve etki büyüklüğü Deveci'nin (2017) çalışması baz alınarak 0,51 olarak alınmıştır. Hesaplama sonucunda minimum katılımcı sayısı 202 olarak bulunmuştur.

Etki Büyüklüğü için Kaynak:

Deveci, M. (2017). *Tam kan sayımı parametrelerinin tubal ektopik gebelikte tanısal parametre olarak kullanılması* [Uzmanlık tezi]. Sağlık Bilimleri Üniversitesi.

BULGULAR

Toplam 120 ektopik gebelik tanısı alan hasta ile 102 adet 6-8 haftalık sağlıklı gebeliği olan hastaların verileri karşılaştırılmıştır. Çalışmada ektopik gebelik grubunda yaş, geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü, gebelik ve doğum sayısının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ektopik gebeliği bulunan grup ile sağlıklı gebeliği bulunan grup kıyaslandığında DNI (%) değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (gebe grubu (n:102) 0.34 ± 0.17 , ektopik gebe grubu (n:120) 0.32 ± 0.14) (p:0.433). Bununla birlikte bakılan diğer parametreler incelendiğinde; WBC, PLT, lenfosit ve bazofil değerleri ektopik gebelik grubunda sağlıklı gebelere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p:0.007, p:0.001, p<0,001, p:0.005). HB değerleri ise ektopik gebelik grubunda sağlıklı gebelere göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır (p<0.001). (WBC cut-off değeri: 7,57, HB cut-off değeri: 12,45, PLT cut-off değeri: 248,500, Bazofil cut-off değeri: 0,015, Lenfosit cut-off değeri 1,82) (Bu değerlerin sensitivite ve spesifiteleri incelendiğinde WBC için %65 / %35,3, HB için %52,5 / %19,6, PLT için %70 / %51, bazofil için %78,2 / %51, Lenfosit için %67,5 / %43,1)

SONUÇ

Çalışmamızda DNI değeri ile ektopik gebelik arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Hastaların yaş, gebelik ve doğum sayıları, ektopik gebelik öyküsü karşılaştırıldığında ektopik gebelik grubunda daha yüksek tespit edilmiştir. Geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü ve artan yaş ektopik gebelik risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Bununla birlikte inflamatuvar reaksiyonlarda rol oynadığı bilinen WBC, PLT, lenfosit ve bazofil değerlerindeki yükseklik ve HB

değerindeki düşüklük inflamasyonun ektopik gebelik sürecinin bir parçası olduğuna dair hipotezleri destekler niteliktedir. Ektopik gebelik grubunda, DNI açısından anlamlı fark olmasa da diğer hematolojik inflamatuvar belirteçlerin (HB, WBC, PLT, lenfosit, bazofil) ektopik gebelikleri sağlıklı gebeliklerden ayırabilen ekonomik, erken dönemde anlamlı sonuçlar veren tanı yöntemi olarak kullanılabileceği kanaatine vardık.

ANAHTAR KELİMELEER: Ektopik gebelik, DNI, inflamasyon

ABSTRACT

OBJECTIVE

Distinguishing between a normal intrauterine pregnancy and an ectopic pregnancy (EP) is a significant clinical challenge in early pregnancy. Currently, serial β -human chorionic gonadotropin (β -hCG) and progesterone are the most commonly used plasma biomarkers to assess pregnancy prognosis when ultrasound results are inconclusive. However, no biomarker can reliably and consistently predict EP with sufficient accuracy. Considering that ectopic pregnancy is responsible for more than 4% of pregnancy-related deaths and is one of the leading causes of maternal mortality, especially in the first trimester, early diagnosis is crucial. Therefore, the identification of new plasma biomarkers that can accurately diagnose EP would be of great clinical value. In recent years, the role of inflammatory markers in the early diagnosis of ectopic pregnancy has been explored by many researchers. In our study, we aimed to investigate whether hematological inflammatory markers, primarily the Distant Neutrophil Index (DNI), could serve as indicators in the early diagnosis of ectopic pregnancy, given that ectopic pregnancy is an inflammatory process.

MATERIALS AND METHODS

In our study, patients diagnosed with ectopic pregnancy and healthy pregnant women who presented to the Obstetrics and Gynecology Clinic of Konya City Hospital between 2019 and 2023 were included. The ectopic pregnancy group was defined as the study group, while a healthy pregnant group at 6-8 weeks of gestation was selected as the control group. Based on data obtained from age, gravida, parity, BMI and hemogram results at the time of admission, we evaluated several hematological inflammatory markers, including DNI (delta neutrophil index), WBC (white blood cell count), HB (hemoglobin), PLT (platelets), neutrophils, eosinophils, basophils, monocytes, NLR (neutrophil-lymphocyte ratio), PLR (platelet-lymphocyte ratio), EMR (eosinophil-monocyte ratio), MLR (monocyte-lymphocyte ratio), SII (systemic inflammation response index), SII (systemic immune-inflammation index), dNLR (derived neutrophil-lymphocyte ratio), NLPR (neutrophil (lymphocyte $\times$ platelet) ratio), and PIV (pan immune-inflammation value). Statistical analysis of the data was performed using the IBM SPSS 27 software. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

The required sample size for the study was calculated using the G*Power 3.1.9 software. In the calculation, a significance level of 0.05, a power value of 0.95, and an effect size of 0.51 based on Deveci's (2017) study were used. The minimum required sample size was determined to be 202 participants.

Source for Effect Size

Deveci, M. (2017). The use of complete blood count parameters as diagnostic markers in tubal ectopic pregnancy [Specialist thesis]. Health Sciences University.

RESULTS

A total of 120 patients diagnosed with ectopic pregnancy were compared with 102 healthy first-trimester pregnant women. The study found that the ectopic pregnancy group had statistically significantly higher age, number of pregnancies, and number of births. No significant difference was found in DNI (%) values between the two groups. However, WBC, PLT, lymphocyte, and basophil levels were significantly higher in the ectopic pregnancy group compared to the healthy pregnancy group (p : 0.007, p : 0.001, $p < 0.001$, p : 0.005), while HB levels were significantly lower in the ectopic pregnancy group ($p < 0.001$).

CONCLUSION

In our study, no statistically significant difference was found between DNI values and ectopic pregnancy. However, the elevations in WBC, PLT, lymphocyte, and basophil levels, which are known to play a role in inflammatory reactions, and the decrease in HB levels, support hypotheses suggesting that inflammation is part of the ectopic pregnancy process. Although there was no significant difference in DNI in the ectopic pregnancy group, we believe that analyzing larger patient groups could yield more significant results. When comparing the patients' age, number of pregnancies and births, and history of ectopic pregnancy, higher values were detected in the ectopic pregnancy group. A history of previous ectopic pregnancy and increasing age are considered risk factors for ectopic pregnancy.

Additionally, other hematological inflammatory markers (HB, WBC, PLT, lymphocyte, basophil) could potentially serve as cost-effective and early diagnostic tools that provide meaningful results in distinguishing ectopic pregnancies from healthy pregnancies.

KEY WORDS: Ectopic pregnancy, DNI, inflammation

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ektopik gebelik, fertilize olmuş yumurtanın endometrial kavite dışında başka bir yere implante olmasıdır. En sık fallop tüplerine implante olur (1). Ektopik gebelik için başlıca risk faktörleri; geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü, yardımcı üreme teknolojileri, geçirilmiş tubal cerrahilerdir(2). Rahim içi araç (RİA) varlığı, enfeksiyon, konjenital tuba hasarı ve pelvik inflamatuvar hastalık (PID) bilinen başlıca diğer risk faktörleridir (3).

Ektopik gebeliğin ultrason ile tespit edilemediği durumlarda tanısını koymak oldukça zor olabilir. İntrauterin gebelikten ektopik gebeliği herhangi bir müdahale veya takip olmadan ayırt etmek neredeyse imkansızdır. Bu durum ektopik gebelikte tubal rüptürün anne için taşıdığı doğal risk ile istenen bir gebelikte tanı kesinliği olmadan müdahale etme endişesini bir araya getirerek, uygulayıcı açısından ciddi bir klinik ikilem yaratmaktadır. Erken tanı yöntemlerinin yetersiz olduğu açıktır ve bu nedenle serum biyobelirteçleri, ektopik gebelik için hızlı ve doğru bir test ihtiyacını karşılamak amacıyla araştırılmaktadır.

Ektopik gebeliğin tanısında; anamnez, fizik ve jinekolojik muayene, ultrasonografi, serum β -HCG değerleri, progesteron, kuldosentez, D&C (Dilatasyon ve Küretaj) ve laparoskopi kullanılmaktadır (4). Ektopik gebelik tanısında kullanılan az miktarda minimal invaziv test bulunmaktadır. Ektopik gebelik, bazı inflamatuvar sitokinlerin hem implantasyon yerinde hem de sistemik dolaşımda arttığı bir durum olup tedavi sürecinde tekrarlanan hematolojik tetkiklerin tanı ve tedaviye yol gösterebileceğine yönelik öncü çalışmalar vardır. Abdullah ve arkadaşlarının ektopik gebeliklerle sağlıklı gebelikleri kıyasladığı çalışmada WBC değerlerinin ektopik gebe grubunda sağlıklı gebelere göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (5). Ülkümen ve arkadaşları yaptığı çalışmada ektopik gebe ve sağlıklı gebe grubu arasında HB değerlerinde istatistiksel bir farklılık saptamamışlardır (6). 2017 yılında yayınlanan ektopik gebelik üzerine yapılan bir çalışmada araştırmacılar, ameliyat olan hastalarda nötrofil lenfosit oranı (NLR)'nın anlamlı derecede arttığını bulmuşlardır (7). Başka bir çalışmada trombosit, nötrofil sayısı ve nötrofil lenfosit oranlarının rüptür olan ektopik gebelik hastalarında rüptür olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (8). Yine yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada Sevcan ve

arkadaşları cerrahi tedavi alan ektopik gebeliklerde metotreksat tedavisi alan gruba göre nötrofil lenfosit oranı ve monosit lenfosit oranlarını anlamlı derecede düşük bulmuşlardır (9).

İmmatür granülositler (delta nötrofil indeksi, DNI) yenidoğan dönemi hariç periferik kanda bulunmayan, kemik iliğinde bulunan myelosit, promyelosit ve metamyelositlerin yani granülosit (nötrofil) ncllerinin ortak adıdır (10-12). Rutin hemogram analizi ile kolay tespit edilebilen delta nötrofil indeksi ve immatür granülosit sayısı pek çok çalışmada araştırılmıştır. Örneğin; nal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, apendektomi yapılan hastalarda delta nötrofil indeksi komplike ve basit apandisit ayırımında daha belirleyici rol üstlenirken, immatür granülosit sayısı akut apandisit ve normal apendiks ayırımında daha yol gösterici bulunmuştur. (13). Young Cho ve arkadaşlarının preeklampitik gebelerle sağlıklı gebeleri kıyasladığı retrospektif bir çalışmada DNI, yüksek riskli hamileliklerde preeklampsiyi tahmin etmede yeterince etkili bulunmasa da, preeklampsili hastalarda preeklampsinin şiddetini belirlemek için yeterli bir belirteç olarak tespit edilmiştir (14).

Bizim amacımız delta nötrofil indeksinin ektopik gebeliğin n tanısında yol gösterici olup olmadığını tespit etmektir. Literatür taramalarımızda bu konuda yapılmış bir çalışmaya rastlamamış olup ucuz ve kolay tespit edilen bu parametrelerin tanısal değerini görmeyi hedeflemekteyiz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. EKTOPIK GEBELİK

Ektopik gebelik terimi blastokistin endometrium dışındaki dokulara implante olması olarak tanımlanır (15). Ektopik gebelikler genel olarak tubal, tubal olmayan ve heterotopik gebelik olmak üzere 3'e ayrılır. Ektopik gebelik vakalarının %96 gibi büyük bir kısmı fallop tüpünde izlenirken; serviks, over, abdomen , sezaryen skarı, unicorn uterusun rudimenter hornu ve intersitisyel tüpde de izlenebilir (16, 17). Ektopik gebelik gelişen teşhis ve tedavi yöntemlerine rağmen ilk trimesterde gebeliğe bağlı anne ölümlerinin önde gelen nedenlerindendir (18).

2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

2.1.1.1.İnsidans

Ektopik gebelik insidansı; 1000 gebelik başına düşen ektopik gebelik sayısı şeklinde belirtilmekte olup, zaman ve hasta popülasyonu ile değişiklik göstermiştir. İnsidansı belirlemekte yaşanan zorluklar, yatış verilen hasta sayısının azalması ve ektopik gebelik tanısı ile bir hastanın hastaneye birden fazla başvuru yapmasıdır (19). Ek olarak, erken gebelik kayıpları ve hastaneye yatışla sonuçlanmayan doğum sayıları paydanın doğru bir şekilde belirlenmesini zorlaştırmaktadır. Tüm bu zorlukların yanında insidansı belirlemek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda:

- 1997-2000 yıllarında Kuzey Kaliforniya Permanente'deki ektopik gebelik oranları tüm gebeliklerin %2.07'sini oluşturduğu tespit edilmiştir (20).
- 2002-2007 yıllarındaki Birleşik Devletlerde özel sağlık sigortasına sahip 15-44 yaşındaki kadınlarda ektopik gebelik oranı %0.64 bulunmuştur (21).
- 2004-2008 yılları arasında 14 eyaletten toplanan verilerde ektopik gebelik oranı %1.4 olarak bildirilmiş olup devlet sigortası olan siyahi kadınlarda beyaz kadınlara göre ektopik gebelik %42 oranında daha sık tespit edilmiştir (22).

- Ektopik gebelik insidansı yaşa bağlı artış gösterir.15-19 yaş arasında görülme sıklığı %0.3 olup 24-44 yaşlarda bu sıklık %1 e çıkar (21).

Yapılan bir diğer çalışmada 1.trimester kanaması ve ağrı şikayetlerinden birinin veya ikisinin birlikte görüldüğü hastaların %16 sının ektopik gebelik tanısı aldığı tespit edilmiştir (23).

2.1.1.2 Mortalite

Ektopik gebelik tüm anne ölümlerinin %2,7'sinden sorumludur (22). Bununla birlikte ektopik gebeliğe bağlı mortalite erken tanı ve tedavi nedeniyle azalmış olup, ırka bağlı değerlendirildiğinde zencilerde beyazlara göre 6,8 kat artmıştır (18).

2012-2019 yılları arasında Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri Gebelik Ölüm Gözetim Sistemi'nden elde edilen veriler ışığında kanamaya bağlı gelişen 606 adet gebeliğe bağlı ölüm arasında rüptüre ektopik gebelik sayısı 139 vaka olup %22,9 oranında kanamaya bağlı gelişen ölümlerin en sık sebebidir (24).

Ektopik gebelik tüm gebeliklerin %1-2'sini oluşturmakta olup acil ve rutin muayenede sıklıkla görülen bir hastalıktır. Son yıllarda yüksek çözünürlüklü transvajinal ultrason ve highly sensitive serum human chorionic gonadotropin (s-HCG) testleri pek çok ektopik gebelik vakasında erken ve doğru tanı konulmasını sağlamıştır. Fakat hala tanı koymakta zorlanılan ve yeri bilinmeyen ektopik vakaları bulunmaktadır (25, 26).

2.1.2.Risk Faktörleri

Ektopik gebelik risk faktörlerinden biri olan geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü en önemli risk faktörüdür. Diğer risk faktörleri arasında; pelvik inflamatuvar hastalık, genital enfeksiyonlar, infertilite, İn Vitro Fertilizasyon (IVF), tubal rekonstrüktif cerrahi, diğer reproduktif metodlar, kontrasepsiyon yöntemleri ve diğer faktörler sayılabilir. Risk faktörleri kendi içerisinde yüksek, orta ve düşük derece olmak üzere 3'e ayrılır (17).

2.1.2.1 Yüksek Derece Risk Faktörleri

Geçirilmiş Ektopik Gebelik Öyküsü (Odds oranı: 2.7-8.3)

Ektopik gebelik öyküsü olan bir hastanın tekrar ektopik gebelik geçirme olasılığı %10-15 olup, ikinci defa ektopik gebelik geçiren hastada bu oran %30'a kadar çıkmaktadır(27). Bunun yanısıra geçirilmiş ektopik gebeliği olan bir hastanın tekrar ektopik gebelik geçirme riski diğer hastalara göre yaklaşık 3-8 kat daha yüksektir (28).

Geçirilmiş Tubal Cerrahi (Odds oranı: 2.1 -21)

Tubal Patoloji (Odds oranı: 3.5 -25)

Sterilizasyon (Odds oranı: 5.2- 19)

Başarılı bir kontrasepsiyon yöntemi, gebelik oranlarını düşürerek dolaylı yoldan dış gebelik oranlarında da düşüşü sağlar. Bununla birlikte kontrasepsiyon yöntemlerine rağmen gebelik gerçekleşirse ektopik gebelik riski kontrasepsiyon kullanmayanlara göre daha yüksektir (29).

Tubal sterilizasyon yöntemleri zaman içinde farklılık göstermiştir. Günümüzde en sık kullanılan yöntemler; laparoskopik bipolar koterizasyon, fallop ring, filschie klips olarak belirtilirken postpartum dönemde en sık başvuru alan yöntemler mini laparotomi ile pomeroiy ve parkland olarak sıralanabilir (30). Laparoskopik yöntemle bipolar elektrocerrahide operasyon sonrası hem 5 yıllık hem de 10 yıllık süreçte %0,84 oranında ektopik gebelik riski tespit edilmiştir. Yine laparoskopik yöntemle yapılan titanyum klipsle (filshise klip) oklüzyon işleminde, ektopik gebelik riski operasyon sonrası 5 yıllık izlemde %0,17 olup 10 yıllık izlemde bu oran %0,2 olarak bildirilmiştir (17).

Rahim İçi Araçlar : Bakırlı RİA veya Levonorgesterollü RİA (LNG-RİA) kullanımı etkin bir doğum kontrol yöntemi olup, ektopik gebelik oranı kontraseptif yöntemlere başvurmeyen hastalara göre daha düşüktür (29). Bununla birlikte kontrasepsiyon yöntemindeki başarısızlık ektopik gebelik riskini arttırmaktadır (31). LNG-RİA kullanımında başarısızlık yaşanması halinde, diğer hormonal kontraseptif yöntemlere göre ektopik gebelik riskinde kaydadeğer bir artış izlenmiştir. Doz bakımından incelendiğinde ise 3 doz 52mg, 19,5mg, 13,5mg şeklinde kıyaslanmış olup 13,5mg LNG-RİA kullananlarda ektopik gebelik riski en yüksek tespit edilmiştir

(32). Bakırlı RİA kullanan hastalarda ise LNG-RİA kullanan hasta grubuna göre ektopik gebelik riski daha düşük bulunmuştur (33).

*Geçmişte RİA kullanımı odds oranı: 1.7

*Şunda RİA kullanımı odds oranı: 4.2-16.4

*LNG-RİA kullanımı odds oranı: 4.9

İn Vitro Fertilizasyon Gebelik (IVF) (Odds oranı: 4-9.3)

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ile artan ektopik gebelik oranları bilim insanları için gizemini korumaktadır. Çin ve Amerika Birleşik Devletleri'nde IVF gebelikleri incelemişler ve ektopik gebelik riskinin IVF ile olan ilişkisine bakıldığında değişkenlik gösterdiğini tespit etmişlerdir. Amerika'da 550.000'den fazla IVF tedavisi uygulanan gebede 2001 yılında ektopik gebelik oranını %2 olarak tespit etmişken, 2011 yılında bu oranı %1,6 olarak tespit etmişlerdir. Çin'de 2411 ektopik gebeliği bulunan hastayı sağlıklı gebelerle kıyaslamışlar ve IVF gebelik olması halinde riskin 9,3 kat yükseldiğini tespit etmişlerdir (17).

IVF gebelikte artan ektopik gebelik riskinin patofizyolojisi gizemini korumakta olup, yapılan bir çalışmada E-kadherin ve tubal implantasyon ilişkisi Revel ve arkadaşları tarafından incelenmiş ve IVF uygulanan hastalarda tubal implantasyon alanlarında E-kadherin sekresyonun fazla olduğunu tespit etmişlerdir (34).

Yapılan her embriyo transferi için ektopik gebelik insidansı %0,8 olup klinik gebelik için bu insidans %2,2 oranındadır (35). Yapılan başka bir çalışmada dondurulmuş embriyo kullanılan IVF serilerinde ektopik gebelik oranı %2,2 olup taze embriyo kullanılan hastalarda bu oran %4,6 ya kadar çıkmaktadır (36). Tüm bunlarla birlikte IVF hastalarında atipik yerleşimli ektopik gebelikler daha sık izlenir. (interstisyel, servikal, abdominal, ovaryan ve heterotopik gebelik) (37).

2.1.2.2 Orta Derece Risk Faktörleri

Pelvik Enfeksiyon (Odds oranı: 2.5-3.4)

Pelvik enfeksiyon tubal fonksiyonu değiştirebilir ve tubal obstrüksiyona, pelvik adezyona sebep olabilir. Özellikle tekrarlayan pelvik enfeksiyonlar (örneğin; nonspesifik salpinjitis, chlamydia, gonorrhea) tubal patolojinin majör sebebidir ve

ektopik gebelik riskini arttırır (17). Yapılan bir çalışmada klamidya enfeksiyonu geçiren hastalarda gebeliğin tubaya yerleşmesinde, PROKR2 protein sekresyonunun yol açtığı düşünülmektedir (38).

Pelvik inflamatuvar hastalık (PID) ektopik gebelik insidansındaki artışın güçlü sebeplerindendir (39). PID geçmişi olan hastalarda ektopik gebelik riski yaklaşık 3 kat artmaktadır (27, 31)

Pelvik tüberkülozis ektopik gebelikle ilişkili görülmemekle birlikte çoğu hastada tubal hasara neden olup spontan gebeliği azaltmaktadır (17).

Östrojen /Progestin içeren kontraseptifler (Odds oranı: 1.7-4.5)

Kombine oral kontraseptif ilaçların etkinliği yüksek olup kontrasepsiyon yöntemi olarak başarısızlık durumu söz konusu olduğunda, herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmayan hastalara göre ektopik gebelik riskinde 4 kat artış izlenmiştir (40).

Sadece progestin içeren kontraseptifler (POP): POP kullanımı, depo medroksiprogesteron asetat (DMPA) ve cilt altı implantlar kıyaslandığında ektopik gebelik riski 10.000 kadında;

POP kullananlarda 15,2 (POP hapları kullanan hastalarda gebelik oluşması halinde ektopik gebelik oranı %5 iken, herhangi bir korunma yöntemi kullanmaya hastalarda bu oran %2 dir (41).

DMPA kullananlarda 1,8

Cilt altı implant kullananlarda ise 2,0 olarak tespit edilmiştir (42).

Rahimde DES maruziyeti (Odds oranı: 3.7)

İntrauterin dönemde DES maruziyetine bağlı yaklaşık %50 sinde uterin anomali saptanmış olup bununla birlikte maruziyetin ektopik gebelik riskini 5 kat arttırdığı tespit edilmiştir (43, 44).

Sigara (Odds oranı: geçmiş içici: 1.7- 2.5. / halen içici: 1.7- 3.9)

Sigara üreme sürecinin ovulasyon, döllenme, implantasyon gibi kritik noktalarını etkileyebilmekte olup yapılan bazı çalışmalarda sigara ile ektopik gebelik arasında ilişki bulunmuştur (44). Mevcut gebelikte sigara kullanımı ile ektopik gebelik

riskinde 2-4 kat artış izlenirken, öncesinde sigara içiyor olmak ektopik gebelik riskini 2-3 kat arttırır (17).

Geçirilmiş cerrahi öyküsü (Odds oranı: 4)

Geçirilmiş abdominal cerrahilerin ektopik gebelikle ilişkili olduğu düşünülmekte olup bu ilişki net olarak ortaya konulamamıştır (45)

Abort öyküsü (Odds oranı :3)

İndüklenmiş abortuslarda 132.926 katılımcıyla yapılan bir meta-analizde ektopik gebelik riskinde artış izlenmiştir (46). Tekrarlayan abortuslarda ektopik gebelik riski 2-4 kat artmıştır (47).

Geçirilmiş seksüel geçişli enfeksiyon (Odds oranı: 2.8-3.7)

2.1.2.3.Düşük Derece Risk faktörleri

İndüklenmiş abortus (Odds oranı: 2.8)

İnfertilite (Odds oranı: 2.1- 2.7)

Ektopik gebelik insidansı infertil hastalarda yaklaşık 2-3 kat daha yüksektir fakat bu hasta grubunda tubal anormallikler de infertilitenin bir sebebi olabilir (27, 31).

Yaş (Odds oranı: 2.9)

Artan yaşla birlikte ektopik gebelik oranı da artmaktadır (48).

Vajinal duş (Odds oranı: 1.1-3.1)

Vajinal duş ektopik gebelik riskini arttıran bir davranıştır (49). Yapılan bir çalışmada düzenli uygulanan vajinal duşun ektopik gebelik riskini yaklaşık 3 kat arttırdığı tespit edilmiştir (50).

Geçirilmiş apendektomi (Odds oranı: 1.6)

İlk cinsel birlikteliğin 18 yaşın altında olması (Odds oranı: 1.6)

2.1.2.4 Diğer Risk Faktörleri

Tubal Rekonstrüksiyon

Tubal hasarı olan veya sterilizasyon sonrası tuboplasti uygulanan hastalarda hekimin tecrübesi, ameliyatın yapılış şekli, tüpün durumuna bağlı olmakla birlikte ektopik gebelik oranı %3-30 arasında değişkenlik göstermektedir (51).

Diğer Reprodüksiyon Yöntemleri

Yapılan bazı çalışmalarda fertilizasyon amaçlı kullanılan ilaçların ektopik gebelik ile ilişkisi olduğu düşünülmüştür. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ektopik gebelik, gonadotropinde %7.9, klomifende %4.7, letrozol kullananlarda ise %6 oranında izlenmiştir (52). Bu oranlar genel popülasyona kıyasla daha yüksektir (17).

Alkol

Etanol, fallop tüplerde nitrik oksit (NO) salgılayarak kontraksiyonu baskılar bu da embriyo transportunu engeller. Daha önce yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ektopik gebelik ve alkol alımı arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (53). Yapılan bir prospektif kohort çalışmada, günde 10 gr ve üzeri düzenli alkol alan hastaların ektopik gebelik açısından %50 oranında daha yüksek risk taşıdığı tespit edilmiştir (54)

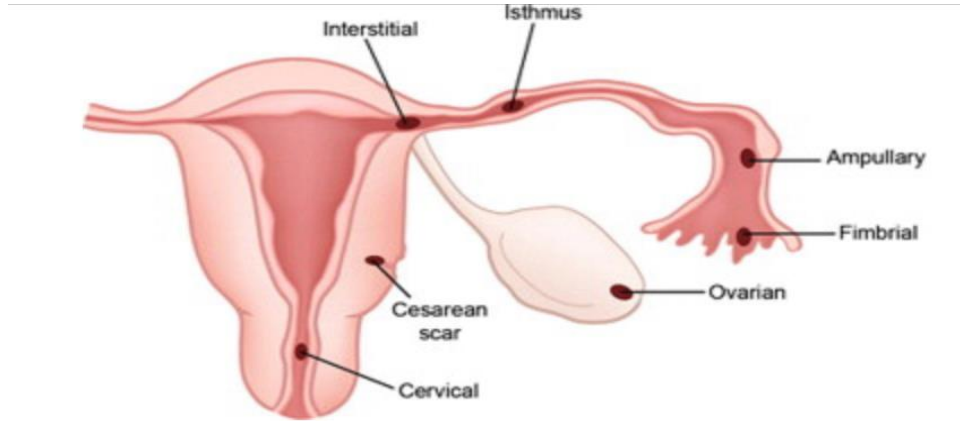
Endometriozis

Endometriozis ve ektopik gebelik üzerine yapılan bir meta analizde ektopik gebelik riskinde artış izlenmiş olup analize dahil edilen çalışmalar arasında farklılıklar tespit edilmiştir (55).

VKİ

Retrospektif bir çalışmada vücut kitle indeksi 18,5kg/m² altında olan hastalarda ektopik gebelik riskinin arttığı bulunmuştur (56).

2.1.3. Anatomik Yerleşim



Resim 1 : İmplantasyonun anatomik gösterimi (57)

Ektopik gebelik implantasyonu en sık fallop tüpünde izlenir. Yerleşim yerleri görülme sıklığına göre;

- Ampulla %70
- İstmik %12
- Fimbriyal %11,1
- Ovarian %3,2
- İnterstisyel %2,4
- Abdominal %1,2 oranında izlenir (58).

Nadiren;

- Servikal gebelik, heterotopik gebelik, sezaryen skar gebeliği (CSP) ve histerektomi sonrası ektopik gebelik şeklinde sıralanabilir (17).

2.1.3.1 Tubal Gebelik

Ektopik gebeliğin sıklıkla izlendiği formu tubal gebelik olup, tüm ektopik gebeliklerin %96'sını oluşturmaktadır. Fertilize olmuş oositin uterin kaviteye implantasyonunu önleyen ya da geciktiren faktörlerin tubal gebelikte rolü vardır (58).

Salpinjitis istmica noduza: Etiyolojisi net olarak ortaya konulamamış salpinjitis istmica noduza, tubal gebeliklerin yaklaşık %10'unda mevcuttur. Tubanın istmus bölümünde oluşan nodularite bilateraldir ve kas dokudaki hipertrofi ile ilişkilidir (17).

Kronik salpinjitis: Kronik salpinjitli bir hastada normal tüplere göre ektopik gebelik 6 kat daha fazla yaygındır. Tubal gebelik patoloji raporları incelendiğinde hastaların %90 'ında kronik salpinjit izlenmiştir (59).

Embriyonik faktörler: Tubal Ektopik gebeliklerde fetal kromozomal anormallikler olduğu tespit edilmiş olup, tubal gebeliklerin %10' undan azında fetal kardiyak aktivite izlenmiştir (60).

Serum veya hücre dışı faktörler: Tubal implantasyonda rol oynadığı düşünülen faktörler ve proteinler mevcuttur (sitokinler, prostaglandinler, integrin, lektin gibi) (61).

2.1.3.2. Ovaryan Gebelik

Ektopik gebeliklerin yaklaşık %3'ünde ovaryan yerleşim izlenmekte olup, 2100 ile 60.000 gebelikte bir oranında ovaryan gebelik izlenmektedir. Tubal gebelikten farklı olarak, pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü veya intrauterin kontraseptif cihaz kullanımı bu riski artırmaz. Genellikle ovaryan gebeliklerin infertilite veya tekrarlayan dış gebelik öyküsü ile ilgili olmadığı düşünülmektedir (62).

2.1.3.3. İnterstisyel Gebelik (Kornual Gebelik)

Diğer ismiyle kornual gebelik olarak adlandırılan interstisyel gebelik, anatomik olarak fallop tüpünün interstisyel kısmına yani uterusu gömülü olan proksimal bölümüne yerleşir (63). Ektopik gebeliklerin %2,4 ünü oluşturmakta olup intrauterin gebelikle karışabilir. Tanıda gestasyonel kesenin atipik yerleşimi ve miyometrial dokunun <5mm olması yardımcı olabilir. İnterstisyel gebelik rüptürü erken dönemde ortaya çıkar (64). Bunun yanında rudimenter uterin boynuz gebeliği ve açısız gebelik intrauterin gebelik olup interstisyel gebelikle karıştırılır. Suçlanan risk faktörlerine

baktığımızda kornual gebelik için spesifik bir risk faktörü olan tek taraflı salpenjektomi öyküsü dikkat çekici olmakla birlikte, tubal gebelik risk faktörleri de yine kornual gebelik için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (17). Kornual gebelikle sıklıkla karışan gebelik tipleri ise aslında intrauterin bir gebelik çeşidi olan rudimenter uterin boynuz gebeliği ve açısallı gebeliktir.

Rudimenter uterin boynuz gebeliği

Unicornuat uterusu olan hastalarda rudimenter uterin boynuzda gelişen gebeliktir (17).

Açısallı gebelik

Açısallı gebelik; Fallop tüpünün proksimaline yakın uterotubal birleşme noktasının medialine yerleşir (63). Açısallı gebelik tanı kriterleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Gebelik kesesi ve uterus dış kısmı arasındaki myometrium kalınlık <1cm
Uterin anomali olmaması
İnterstisyel çizgi işaretinin olmayışı
Gebelik kesesi etrafında endometrium olması
Embriyo yerleşiminin uterotubal bağlantı noktasının medialinde uterus boşluğunun lateraline yerleşmesi

Tablo 1 (17)

Açısallı gebelikler, laparoskopi veya laparotomi esnasında uterusun round ligamanın üzerinde yukarı ve yana doğru genişlemesine neden olurken, ligamanın medial kısmında kalır. İnterstisyel gebelik ise uterusun round ligaman dışında genişlemesine neden olur. Açısallı gebelikler nadir olup, bu durumun tanı ve tedavisi hakkında sınırlı bilgi mevcuttur. Uterin rüptür vakaları çok nadirdir (65). 42 açısallı gebelik vakasında %80 canlı doğum, %20 erken gebelik kaybı yaşanmış ve uterin rüptür veya büyük morbidite yaşanmamıştır (66).

2.1.3.4 Servikal Gebelik

Servikal gebelik, dış gebeliklerin en nadir türlerinden biridir ve gebeliğin endoserviksin iç yüzeyine yerleşmesiyle oluşur. Bu tür gebelikler, dış gebelik vakalarının % 1'inden daha azını kapsar ve her 9000 gebelikten birinde rastlanır (58). Servikal gebeliğin en belirgin semptomu genellikle ağrısız ve bol miktarda vajinal kanamadır. Alt karın ağrısı veya kramp ise daha nadirdir ve genellikle kanama olmadan ortaya çıkar. Erken tanı, büyük bir kan kaybını önlemek ve tedavinin başarı şansını artırmak için oldukça önemlidir (67).

Servikal gebelik tanısı pozitif gebelik testine rağmen intrauterin gebeliği olmayan bir hastada tranvajinal usg (TVUSG) bulgularına dayanır. Servikal gebelik tanısı, TVUSG kullanılarak yapılır ve bu, %87.5 oranında doğru kabul edilir(68). Tanı için başlıca kriter, servikte bir gestasyonel kese veya plasentanın bulunmasıdır. Ancak, servikte bulunan kese çoğu zaman bir düşük işareti olabilir. Servikal gebeliği devam eden bir düşüktan ayırmak için embriyoda kalp atışları veya gestasyonel kese etrafında kan akışı görülmelidir. Diğer ayırıcı özellikler, gestasyonel kesenin düzenli kenarları, endometrial şerit, servikal kanalın kum saati şeklini alması ve kapalı iç servikal os gibi bulguları içerir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) nadiren kullanılır (69).

2.1.3.5 Abdominal Gebelik

Abdominal gebelikler tüm ektopik gebeliklerin yaklaşık %1'ini oluşturur ve plasentanın yerleşim yerinden kaynaklanabilecek kanama gibi potansiyel komplikasyonlar nedeniyle yüksek morbidite ve mortalite riski taşır. Bu nedenle, doğru tanı ve zamanında tedavi oldukça önemlidir (70).

Abdominal gebelikler için risk faktörleri arasında daha önceki ektopik gebelik öyküsü, tubal cerrahiler, endometriozis ve pelvik inflamatuvar hastalıklar bulunur (71). Semptomlar değişkenlik gösterebilir ancak şiddetli karın ağrısı ve ağırlı fetal hareketler abdominal gebelik şüphesini artırmalıdır (72). Semptomların değişkenliği nedeniyle abdominal gebelikler yanlış tanı alabilir (73). Genel olarak, 24. gebelik haftasından önceki, yani viable olmayan abdominal gebelikler için derhal cerrahi müdahale önerilmektedir. Ancak 24 haftadan sonra viable bir gebelik durumunda hasta tercihen hastanede sıkı bir gözlem altına alınmalıdır (74).

2.1.3.6 Heterotopik Gebelik

Heterotopik gebelik tanımı, rahim içi bir gebeliğe eşlik eden ektopik gebeliğin kombinasyonunu ifade eder. Heterotopik gebelik, geçmişte nadir bir durumken, yardımcı üreme teknolojileri ile birlikte, heterotopik gebeliklerin görülme sıklığı artmıştır (75, 76). 1999 ile 2002 yılları arasındaki tüm yardımcı üreme teknikleri ile gerçekleşen gebeliklerin analizinde, heterotopik gebelik oranı 1000 YÜT gebeliğinde 1.5 olarak bildirilmiştir (77). 2005 ile 2018 yılları arasında 97.000'den fazla IVF hastasını kapsayan retrospektif çalışmada ise heterotopik gebelik oranı %0.2 olarak bulunmuştur (78).

YÜT uygulanan hastalarda heterotopik gebeliklerin artmış olmasının nedenleri arasında; tubal hastalıklardaki artış , yüksek estradiol ve progesteron seviyeleri veya transfer edilen embriyo ya da ovule edilen yumurta sayısının fazla olması gibi faktörler yer alabilir (77, 79). Ayrıca transfer ortamının hacmi ve viskozitesi ile embriyo transfer tekniği gibi diğer faktörlerin de heterotopik gebelik oranlarındaki artışta rol oynadığı düşünülmektedir (17).

2.1.3.7 Sezaryen Skar Gebeliği

Sezaryen skar gebeliği (CSP), önceki sezaryen doğumun eski kesi yerinde meydana gelen gebelikleri tanımlar. Son dönem literatürü sezaryen skar gebeliklerinin daha önce düşünülenlerden daha yaygın olduğunu göstermektedir. 1/800-1/2216 oranında görülmekte olup, sezaryen geçmişi olan kadınların ektopik gebeliklerinin %6,1'ini oluşturmaktadır. Bu oran, 1:2,000 ile 1:18,000 hamilelik arasında görülen servikal gebeliklerden biraz daha fazladır (80). Çin'de yapılan 10 yıllık bir çalışmada CSP vakalarının sayısının ilk beş yılda 3 hastadan, sonraki beş yılda 19 hastaya çıktığı gözlemlenmiştir (81). Artış, bu patolojinin daha iyi anlaşılması, transvajinal ultrasonun daha yaygın kullanımı ve sezaryen geçmişi olan hastalarda erken ultrason taramalarının artışıyla açıklanabilir (82).

2.1.3.8 Histerektomi Sonrası Ektopik Gebelik

Histerektomi sonrası ektopik gebelik nadir görülen bir durumdur ve genellikle tanısı zor olup yüksek morbidite ve mortalite riski taşır. Semptomlar genellikle spesifik olmadığından, tanı koymak zordur. Literatürde histerektomi sonrası dış gebelik vakalarına dair birçok örnek bulunmaktadır (83).

2.1.4 Klinik Bulgular Ve Fizik Muayene

Fiziksel bulgular, rüptüre ektopik gebelik olup olmadığına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Batın içi kanama olması halinde çoğunlukla şiddetli karın ağrısı ve hassasiyet ile birlikte hemodinamik instabilite izlenir. Rüptüre olmayan ektopik gebelikte ise pelvik ağrı veya vajinal kanama, ya da her ikisi de oluşabilir. Araştırmalar, belirli risk faktörleri ve fiziksel bulguların öngörücü değerini değerlendirmiştir; ancak bu kombinasyonlar ektopik gebeliği tutarlı bir şekilde dışlayamamıştır. Ektopik gebeliğin acil servislere başvuran hamile kadınlarda yüksek sıklıkta görüldüğü göz önüne alındığında, ilk trimesterde kanama veya ağrı yaşayan tüm hastalar için daha kapsamlı bir değerlendirme yapılması önemlidir (84).

2.1.5 Tanı Yöntemleri

2.1.5.1 Human Chorionic Gonadotropin (Hcg)

Human koryonik gonadotropin (HCG) alfa ve beta alt birimlerinden oluşan glikoprotein yapılı bir hormon olup, beklenen adet döneminden 1 hafta önce idrarda ve kanda β insan koryonik gonadotropin (β -hCG) konsantrasyonu tespit edilebilir. Serum testi, 5 mIU/mL kadar düşük seviyeleri saptayabilirken, idrar testi 20-50 mIU/mL kadar düşük seviyeleri tespit edebilir (85). Ancak tek bir serum β -hCG ölçümü gebelik kesesinin yerini belirleyemez. Bununla birlikte intrauterin gebelik varlığında β -HCG eşik seviyesi yol gösterici olabilir. Araştırmalar farklı β -hCG seviyelerinde gestasyon kesesinin gözlemlenme oranlarını göstermektedir. İlk trimester kanaması veya ağrısı olan 651 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 1500 mIU/mL'de %80, 2000 mIU/mL'de %91 ve 3510 mIU/mL'de %99 oranında intrauterin bir gebelik (IUG) tespit edilmiştir. Ayırıştırıcı bölge 3510 mIU/mL olarak ayarlandığında, %1 oranında intrauterin gebelik TVUSG ile görünmeyebilir. HCG seviyelerindeki değişkenlik ve diğer etkileyen faktörler nedeniyle ayırıştırıcı seviyeler dikkatli kullanılmalıdır (86). Gebeliğin intrauterin bir gebelik mi yoksa ektopik bir gebelik mi olduğunu tespit edebilmek için genellikle 48 saatte bir seri b-HCG ölçümleri yapılır.

β -HCG artışı

Anormal bir artış olarak iki gün içinde $<35\%$ ’lik bir artış olarak tanımlanır. Tarihsel olarak, bu oran iki gün içinde $<50\%$ olarak belirlenmişti; ancak bu, sınırlı sayıda hasta üzerinde yapılmış bir değerlendirmeye dayanıyordu. Başlangıç hCG seviyesi $<10,000$ mIU/mL olan hastalar için, 48 saat içindeki gerçek beklenen artış oranı başlangıç hCG seviyesine bağlıdır. Örneğin;

- <1500 mIU/mL başlangıç hCG seviyesi için beklenen artış oranı 49%
- 1500 ila 3000 mIU/mL başlangıç hCG seviyesi için 40%
- >3000 ila $<10,000$ mIU/mL başlangıç hCG seviyesi için 33% ’tür (87).

β -HCG oranları

Serum hCG seviyelerinin 48 saat ve 0 saat arasındaki oranı >1.66 (yani, 48 saat içinde hCG’nin >66 oranında artışı) ise, bu durum canlı bir intrauterin gebelik öngörüsüdür. Öte yandan, oran <0.87 (yani, 48 saat içinde hCG’nin >13 oranında azalması) ise, bu durum spontan gebelik çözülmesi (hassasiyet $92,7\%$, özgüllük $96,7\%$) gösterir. Eğer hCG oranı bu sınırlar dışındaysa (yani 48 saat ve 0 saat arasındaki hCG oranı ≤ 1.66 ancak ≥ 0.87 ise), ektopik gebelik veya devam eden yeri bilinmeyen gebelik (YBG) olasılığı artar (88). YBG’yi değerlendiren gözlemsel çalışmaları içeren bir meta-analizde, ektopik gebeliği tahmin etmek için hCG oranını kullanan stratejilerin hassasiyeti 74% ile 100% arasında, özgüllüğü ise 28% ile 97% arasında bulunmuştur (89).

Lojistik regresyon modelleri

Matematiksel modellerden örneğin; M4, hCG oranını ve ortalama hCG seviyesinin logaritmasını kullanarak ektopik gebelik riskini tahmin eder. Ancak, bu tür modellerin klinik uygulamaya geçirilmesinden önce çeşitli popülasyonlarda dış doğrulama yapılması gereklidir. Her klinik modelde olduğu gibi klinik yargı, model tahminlerinin önünde olmalıdır (90).

2.1.5.2 Transvajinal Ultrason (TVUSG)

TVUSG, gebeliğin yerini belirlemede en etkili görüntüleme yöntemidir. Şüpheli ektopik gebelik durumlarında mutlaka TVUSG yapılmalıdır. TVUSG; bulgular, β - hCG seviyeleri veya olası bir rüptür riski gibi faktörlere göre tekrarlanabilir. TVUSG ile IUG teşhis edilebilir.

- Sadece gestasyon kesesi (vitellus kesesi veya embriyo olmadan) kesin bir teşhis için yeterli olmayabilir ancak erken bir IUG' yi büyük ihtimalle gösterir.
- TVUSG ile ektopik gebeliğe bağlı en sık görülen bulgu olan adneksiyel kitle, ektopik gebelik rüptürüne bağlı batında koagülüm ve sıvı görüntüsü tespit edilebilir (91).
- Doppler usg'nin ektopik gebelik tanısında değeri sınırlıdır. Kompleks adneksiyel kitlede renkli akım Doppler bulgusunun olmaması ektopik gebeliği ekarte etmez (Ek olarak, renkli akış Doppler tubal gebeliği korpus luteumdan ayırmaz çünkü her iki durumda da "ateş halkası" görünümü görülebilir (92)



Resim 2: sağ adnekte 8w gebelik ve ateş halkası (fire ring)(92)

2.1.5.3 Progesteron

Serum progesteron seviyeleri, sağlıklı gebeliklerde, ektopik gebeliklerden ve düşükle sonuçlanacak IUG' lardan genellikle daha yüksektir (93). Ancak, düşük progesteron seviyesinin kesin tanımı belirsizdir. YÜT ile gebe kalan ile spontan gebeliği olan ve abortusla sonuçlanan gebelikler kıyaslandığında progesteron seviyeleri farklılık göstermiştir (94). Yapılan bir meta-analizde erken gebelik

döneminde karın ağrısı, vajinal kanaması olan 15.500'den fazla gebe değerlendirilmiş ve progesteron seviyesinin 6,3 ng/ml'den küçük olması nonviable gebeliklerle ilişkilendirilirken (%73 sensitivite %99 spesifite), 20-25 ng/ml üzerindeki değerler viabl bir gebeliklerle ilişkilendirilmiştir (%91 sensitivite %75 spesifite)(95). Progesteron düzeylerinin missed abortus ve ektopik gebeliklerle olan ilişkisi hala tartışılmaktadır.

2.1.5.4. D&C (Dilatasyon Küretaj)

İntrauterin bir gebelik trofoblastik dokunun küretajla alınmasıyla kesin olarak belirlenir (heterotopik gebelik nadirdir). Patoloji sonuçlarının bilinmesi, ektopik gebeliği bulunmayan hastaların %30'unda gereksiz metotreksat tedavisini önlemeye yardımcı olur.

Ancak yapılan bir analizde, metotreksat uygulanmadan önce küretaj yapmanın maliyet ve komplikasyon oranları açısından diğer yaklaşımlardan belirgin bir avantaj sağlamadığı tespit edilmiştir (96).

2.1.5.5. Laparoskopi (L/S)

Geleneksel olarak laparoskopi, pelvik hastalıkların ve özellikle tubal ektopik gebeliklerin tanısında altın standart olarak kabul edilir. Ancak, laparoskopi genel anestezi gerektiren ve invaziv bir prosedürdür; büyük komplikasyonlar nadir olmakla birlikte ciddi sonuçlar doğurabilir. Laparoskopinin ektopik gebelikleri tamamen doğru bir şekilde tespit ettiği varsayımı her zaman geçerli olmayabilir. Bununla birlikte günümüzde ektopik gebelik tanısında ultrason, özellikle TVUSG, artık yeni altın standart olarak görülmektedir. TVUSG' nin tanıdaki yeri, hem maternal morbidite ve mortalite oranlarını etkilemiş hem de konservatif tedavi seçeneklerinin uygulanmasını kolaylaştırmıştır (97).

2.1.5.6 Kuldosentez

Kuldosentez rüptüre ektopik gebelik tanısında kullanılan hızlı ve invaziv bir işlem olup bir iğne yardımıyla douglastan sıvı çekilerek yapılır. Hemoperiton varlığında rüptüre ektopik gebelik tanısını destekler (98). Yerini çoğunlukla sonografiye bırakmış olsa da hala bazı ülkelerde uygulanmaktadır (99).

2.1.5.7 Diğer Yöntemler

Kreatin kinaz, Pregnancy -Associated plazma protein A(PAPP-A), Relaksin ve Renin, Alfa-fetoprotein (AFP) gibi parametrelerin ektopik gebelik ile ilişkisi farklı çalışmalarda araştırılmış olup tanıda kullanılması için yeterli veri bulunmamaktadır (100-104). Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1.6 Ayırıcı Tanı

İlk trimesterde hafif vajinal kanama, ağrılı pelvik rahatsızlık ve sekonder amenore gibi belirtiler dış gebeliğe işaret edebilir, ancak bu belirtiler normal intrauterin gebeliklerde erken düşüğe bağlı olarak ya da fizyolojik (implantasyon kanaması) şekilde ortaya çıkabilir. Ekstrauterin gebelik şüphesi durumunda, diğer olası tanılar da göz önünde bulundurulmalıdır. Kist veya sert adneksiyel tümörler (özellikle torsiyon veya yırtılma nedeniyle), adneksiyel enfeksiyonlar (örneğin, tuba -ovaryan abse), apandisit veya hiperstimule over (OHSS) akla gelmelidir (91).

2.1.7 Tedavi Yöntemleri

2.1.7.1. Ekspektan Yaklaşım

Tedavi yöntemleri arasında genellikle metotreksat (MTX) tedavisi ya da cerrahi müdahale uygulanır; çok az sayıda hasta ekspektan yönetim için uygundur. Ekspektan yönetim ile takip edilecek hastaları seçerken dikkat edilmesi gereken durumlar;

Semptomu olmayan hastalar (örneğin; karın ağrısı, vajinal kanama vb.) olmalıdır
TVUSG ile tubal ektopik gebelik doğrulanmalı veya şüphelenilmelidir.

Serum β -HCG oranları 200 (mili-uluslararası birim) mIU ve altında olmalıdır.

Ektopik gebelik rüptürünün riskleri ve sonuçları anlatılmalı ve hasta bu riskleri kabul etmelidir. Hasta diğer tedavi seçenekleri yerine ekspektan yönetimi tercih etmelidir.

Hasta yakın takip için gönüllü olmalı gerektiğinde cerrahi tedavi alabileceği bir kuruma erişim sağlayabilmelidir.

Ekspektan yönetimle takip edilen hastalarda β -HCG düzeyleri ardışık iki ölçümde %10'dan fazla artarsa ya da plato çizerse bu yöntem terkedilmelidir. Bu hastalara cerrahi ya da medikal tedavi uygulanmalıdır. Yine bu yöntemle takip edilen

hastalarda β -HCG düzeylerindeki düşüş %10'dan daha az ise hastalara cerrahi ya da medikal tedavi önerilmelidir. β -HCG düzeyleri 10 hafta içinde tespit edilemez seviyeye ulaşmamış hastalara diğer tedavi seçenekleri sunulmalıdır (105). Ekspektan yöntemle cerrahi yöntemin fertilité üzerine etkisi araştırıldığında yapılan bir çalışmada sonuçların benzer olduğu bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Bununla beraber ekspektan yöntemle takip edilen hastalarda spontan bir intrauterin gebelik ihtimali cerrahi tedavi alan hastalara göre belirgin bir şekilde yüksek tespit edilmiştir (106).

2.1.7.2. Medikal yaklaşım

Medikal tedavide kullanılan metotreksat (MTX) folik asit antagonistidir ve neoplazi, şiddetli psoriasis ve romatoid artrit tedavisinde kullanılır. DNA sentezini ve hücre bölünmesini engeller, özellikle aktif olarak çoğalan hücrelerde etkilidir. MTX, böbrekler tarafından hızla %90'ı 24 saat içinde değişmeden dışarı atılır. Bazı tedavi protokollerinde, MTX' in toksisitesini azaltmak için MTX ile birlikte azaltılmış folatlar (lökovorin gibi) kullanılır (107).

MTX düşük dozlarda (7,5mg-25mg) daha çok romatolojik hastalıklarda kullanılırken, yüksek dozlarda (500mg/m² ve üzeri) ise malignite tedavisinde kullanılır. Ektopik gebelik tedavisinde MTX kullanım dozu tedavi protokollerine göre değişiklik göstermekle birlikte renal fonksiyonları normal olan bir hastada maximum doz 100 mg' dır (108)

MTX uygulama yöntemleri intravenöz (IV), intramüsküler (IM), oral yoldan ya da ektopik gebelik kesesine direkt lokal enjeksiyon ile uygulanabilir. IM kullanım en yaygın kullanım şeklidir.

MTX yan etkileri arasında yaygın olarak izlenen konjonktivit ve stomatit sayılabilir. Nadiren gastrit, enterit, dermatit, pnömoni, alopesi, karaciğer enzimlerinde yükselme ve kemik iliği supresyonu yapabilir (108).

MTX'in kullanımının kontraendike ve görece kontraendike olduğu durumlar tablo 2' de belirtilmiştir.

MTX'İN KONTRAENDİKE OLDUĞU DURUMLAR	MTX'İN RÖLATİF KONTRAENDİKE OLDUĞU DURUMLAR
* Emzirme	* Gestasyonel kesenin 3.5cm'den büyük olması
* Aktif peptik ülser	* Fetal kalp atımının olması
* İmmün suprese hasta	* Kan transfüzyonu istemeyen hasta
* Tam kan, idrar ve biyokimya testlerinde anormallik olan hastalar	* Başlangıç β -HCG değerinin 5000 mIU/ml üzerinde olması
* Alkolizm, kronik karaciğer hastalığı	
* Aktif pulmoner hastalık	
* MTX'e karşı alerjik reaksiyon gelişmesi	
* İstenilen intrauterin gebeliğin eşlik ettiği heterotopik gebelik	
* Hemodinamisi bozulan hastalar	

Tablo 2(109, 110)

MTX tedavisi sonrası gebe kalmak isteyen hastalar için güvenli bekleme aralığı belirsizdir (17).

Tek Doz Protokolü

Tek doz yaklaşımı genellikle daha az maliyetli olup daha az yoğun izleme gerektirir. Bunun yanında çoklu doz protokolünde uygulanan lökovorin koruması gerektirmezken, yan etki izleme olasılığı diğer tedavi protokollerine göre daha düşüktür. Ancak klinik uygulamada protokoller genellikle örtüşebilir. Tek doz rejimindeki hastaların %14'ü sonunda iki veya daha fazla doz alırken, çok doz rejimindeki hastaların %10'u sadece bir doz alabilmektedir (111).

Tek doz protokolünde, MTX tedavisi uygulandığı gün 1.gün kabul edilir ve aynı gün β -hCG testi yapılır. Kullanılan doz 50 mg/m² olup, vücut yüzey alanı tedavi günü boy ve kiloya göre hesaplanır. 4 ve 7. günlerde β -hCG ölçümleri yapılır ve %15'ten az bir azalma gözlemlenirse ek MTX dozu uygulanır. Takip sürecinde, β -hCG seviyeleri haftalık olarak kontrol edilir bazı hastalarda hCG seviyesinin tamamen sıfırlanması 109 güne kadar sürebilir (17). β -HCG belirlenemediğinde yeni bir gebelik, dışlama amacıyla araştırılır. Üç doz MTX uygulandıktan sonra β -hCG seviyeleri

yeterince düşmediyse cerrahi tedavi seçeneği düşünülür. Lökovorin korumasına gerek yoktur (109)(bakınız (bkz) tablo3)

Çift Doz Protokolü

Tubal gebeliklerde β -hCG seviyeleri yüksek (>3000 mIU/mL) veya adneksiyel kitle büyük (>2 cm) olduğunda iki doz MTX uygulama önerilir. Bu protokolde, MTX ilk gün 50 mg/m^2 dozunda verilir ve ikinci doz dördüncü gün yapılır. β -HCG seviyeleri 1., 4. ve 7. günlerde ölçülür. Eğer 7. Gün β -hCG seviyesinde bir önceki ölçüme göre %15 veya daha fazla bir azalma gözlemlenirse, tedavi sonlandırılır ve izleme aşamasına geçilir. Ancak azalma %15'ten azsa, 7. gün üçüncü doz ve gerekiyorsa 11. gün dördüncü doz MTX uygulanabilir. β -HCG seviyeleri 14. gün tekrar değerlendirilir ve yeterli azalma sağlanmazsa cerrahi müdahale düşünülür (108). (bkz tablo 3)

Çoklu Doz Protokolü

Çoklu doz tedavi protokolünde; MTX'in 1 mg/kg/gün IM veya IV şekilde 1., 3., 5. ve 7. günlerde uygulanması ve lökovorinin de diğer günlerde (2., 4., 6. ve 8. günlerde) verilmesi önerilmektedir (109). Tedavi sırasında serum β -hCG seviyeleri MTX uygulanan günlerde (1., 3., 5. ve 7. günlerde) ölçülür. Eğer β -hCG seviyesinde bir önceki ölçüme göre %15'ten fazla bir azalma gözlemlenirse, tedavi sonlandırılır ve hasta haftalık β -HCG takibine alınır. Eğer β -hCG seviyelerinde %15'ten daha az bir azalma görülürse, hastaya ek MTX dozu uygulanır ve takip eden günlerde Lökovorin verilerek tedavi sürdürülür. β -HCG seviyeleri tespit edilemez olana kadar izlenir. (bkz tablo 3)

Yapılan bir çalışmada, β -hCG seviyesinin tespit edilemez hale gelmesi ortalama 43 ± 64 gün sürmüştür (112). β -HCG seviyeleri tamamen normale dönebilirken, ultrasonografide kalıcı vaskülarite gösteren veya heterojen özellikte bir kitle görülebilmektedir (113).

TEDAVİ GÜNÜ	ÇOKLU DOZ PROTOKOLÜ	ÇİFT DOZ PROTOKOLÜ	TEK DOZ PROTOKOLÜ
1.GÜN	* β -HCG ölçümü * 1.doz 1mg/kg MTX IM/IV uygulanır.	* β -HCG ölçümü * 1.doz 50 mg/m ² IM uygulanır	* β -HCG ölçümü * 1.doz 50 mg/m ² IM uygulanır
2.GÜN	Lökovorin 0,1 mg/kg IM		
3.GÜN	* β -HCG ölçümü * 1.gün β -HCG ile kıyaslandığında %15'ten az azalma var ise 2.doz 1mg/kg MTX IM/IV uygulanır. * 1.gün β -HCG ile kıyaslandığında %15 ve üzeri azalma var ise haftalık takibe alınır		
4.GÜN	Lökovorin 0,1 mg/kg IM	* β -HCG ölçümü * 2.doz 50 mg/m ² IM uygulanır	* β -HCG ölçümü
5.GÜN	* β -HCG ölçümü * 3.gün β -HCG ile kıyaslandığında %15'ten az azalma var ise 3.doz 1mg/kg MTX IM/IV uygulanır. * 3.gün β -HCG ile kıyaslandığında %15 ve üzeri azalma var ise haftalık takibe alınır.		
6.GÜN	Lökovorin 0,1 mg/kg IM		
7.GÜN	* β -HCG ölçümü * 5.gün β -HCG ile kıyaslandığında %15'ten az azalma var ise 4.doz 1mg/kg MTX IM/IV uygulanır * 5.gün β -HCG ile kıyaslandığında %15 ve üzeri azalma var ise haftalık takibe alınır.	* β -HCG ölçümü * 4.gün β -HCG ile kıyaslandığında %15'ten az azalma var ise 3.doz 50mg/m ² MTX IM uygulanır. * 4.gün β -HCG ile kıyaslandığında %15 ve üzeri azalma var ise haftalık takibe alınır.	* β -HCG ölçümü * 4.gün β -HCG ile kıyaslandığında %15'ten az azalma var ise 2.doz 50mg/m ² MTX IM uygulanır. * 4.gün β -HCG ile kıyaslandığında %15 ve üzeri azalma var ise haftalık takibe alınır.
8.GÜN	Lökovorin 0,1 mg/kg IM		

Tablo 3 (17)

11.GÜN		* β-HCG ölçümü * 7.gün β-HCG ile kıyaslandığında %15'ten az azalma var ise 4.doz 50mg/m² MTX IM uygulanır. * 7.gün β-HCG ile kıyaslandığında %15 ve üzeri azalma var ise haftalık takibe alınır.	
14.GÜN	* β-HCG ölçümü * 7.gün β-HCG ile kıyaslandığında %15'ten az azalma var ise 5.doz 1mg/kg MTX IM/IV uygulanır. * 7.gün β-HCG ile kıyaslandığında %15 ve üzeri azalma var ise haftalık takibe alınır.	* β-HCG ölçümü * 11.gün β-HCG ile kıyaslandığında %15'ten az azalma var ise cerrahi tedavi seçeneği düşünülmelidir. * 11.gün β-HCG ile kıyaslandığında %15 ve üzeri azalma var ise haftalık takibe alınır.	* β-HCG ölçümü * 7.gün β-HCG ile kıyaslandığında %15'ten az azalma var ise 3.doz 50mg/m² MTX IM uygulanır. * 7.gün β-HCG ile kıyaslandığında %15 ve üzeri azalma var ise haftalık takibe alınır.
15.GÜN	Lökovorin 0,1 mg/kg IM		
21.GÜN	* β-HCG ÖLÇÜMÜ * 14.gün β-HCG ile kıyaslandığında %15'ten az azalma var ve hasta 5 doz MTX tedavisi almış ise cerrahi seçenek düşünülmelidir. * 14.gün β-HCG ile kıyaslandığında %15 ve üzeri azalma var ise haftalık takibe alınır.		* β-HCG ölçümü * 14.gün β-HCG ile kıyaslandığında %15'ten az azalma var ise cerrahi tedavi seçeneği düşünülmelidir. * 14.gün β-HCG ile kıyaslandığında %15 ve üzeri azalma var ise haftalık takibe alınır.

Tablo 3 (17).

Yapılan bir meta analizde tedavi protokolleri kıyaslanmış; çift doz tedavi protokolünde tek doz protokolüne göre daha yüksek tedavi başarısı izlenmiştir (OR 1,8, %95 CI 1,1-3). Çift dozlu protokol yüksek β -hCG seviyelerine sahip hastalarda (β -hCG >3000 U/L; OR 3,2, %95 CI 1,5-6,8) ve büyük adneksiyel kitlesi bulunan

hastalarda (>2 cm; OR 2,9, %95 CI 1,2-6,9) tek doz protokolüne göre daha etkili olmuştur. Bununla birlikte, iki dozluk protokolün tek dozluk protokole kıyasla tedavi başarısızlığını anlamlı şekilde azalttığı gözlemlenmemiştir (OR 0,6, %95 CI 0,3-1,1) ve yan etki riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (OR 2,1, %95 CI 1,2-3,5) (114).

Kombine İlaç Tedavisi

Mifepriston

Mifepriston progesteron reseptör antagonisti olup, 600 mg mifepriston MTX tedavisi ile kombine edildiğinde ilaç yan etkileri ve tedavi başarısı açısından tek başına MTX kullanımına göre farklılık izlenilmemiştir (115).

Gefitinib

Plasentanın epidermal büyüme faktörü açısından çok zengin bir doku olması, epidermal büyüme faktörünün seçici inhibitörü olan gefitinibin ektopik gebelik tedavisinde etkili olabileceği düşüncesini ortaya atmıştır. Yapılan bir çalışmada MTX tedavisine ek olarak günlük 250 mg gefitinib verilen grupla plasebo grup kıyaslanmış iki grubunun tedavi başarısı benzer bulunmuş, özellikle gefitinib verilen grupta yan etkiler daha fazla izlenmiştir (116).

2.1.7.3. Cerrahi Yaklaşım

Ektopik gebeliğin tedavisinde tercih edilen yöntem farmakolojik tedavi MTX olarak belirlenmiştir. Seçilmiş hasta grubunda cerrahi tedavi seçeneği uygulanır. Cerrahi tedavi gerektiren durumları aşağıda belirtildiği gibi sıralayabiliriz.

- 2.1. Hemodinamik unstabilite
- 2.2. MTX tedavisinin başarısız olması
- 2.3. MTX tedavisinin kontraendike olduğu durumlar
- 2.4. Viable intrauterin gebeliğin bulunduğu heterotopik gebelik
- 2.5. Eş zamanlı müdahale gereksinimleri (sterilizasyon isteği, hidrosalpenks)

Cerrahi tedavi seçenekleri hastanın yaşına fertilité isteğine ektopik gebeliğin yerleşim yerine göre farklılık gösterebilir (117).

Salpenjektomi

Tubal ektopik gebelikte, tubal hasar ve kanama fazla ise salpenjektomi standart işlemdir. Bununla birlikte tek taraflı salpenjektomi geçiren hastalar, gelecekteki çocuk sahibi olma olasılıkları hakkında endişe duyabilirler. Özellikle, gelecekte çocuk sahibi olmak isteyen ve diğer tüpü olmayan veya hasar görmüş olan hastalar için salpingostomi tercih edilir (25). IVF yönteminin yaygınlaşması ve yüksek başarı oranları, ektopik gebelik gibi durumlarda hasarlı fallop tüplerinin korunma gerekliliğini azaltmıştır. Ancak pek çok hasta maddi, coğrafi veya dini engeller nedeniyle IVF erişimi bulamayabilir. Salpenjektomi gerektiren durumlar aşağıda sıralanmıştır.

- Büyük ektopik gebelik; pratikte 3 cm sınırı olarak belirlenmiştir.
- Rüptüre olmuş veya orta ile ağır derecede hasar görmüş fallop tüpü
- Kontrol edilemeyen tüp kanaması

Hastalar, salpenjektomiyi şu nedenlerle de seçebilirler:

- Gelecekteki gebelikler için IVF planlanan hastalar (sadece etkilenen tüp çıkarılır; sağlıklı görünen diğer tüp bırakılır).
- Sterilizasyon isteği (her iki tüp de çıkarılır) (118).

Salpenjektomi hastanın yaşı ve fertilité isteğine göre total ya da parsiyel uygulanabilir. Tubal hasar orta hatta ise hem total hem de parsiyel salpenjektomi uygulanabildiği gibi ektopik gebelik kesesi fimbriaları da içeriyorsa total salpenjektomi tercih edilir. Ektopik gebelik tedavisinde salpenjektomi ile salpingostomiyi karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalarda, sonraki intrauterin gebelik (RR, 1.04; %95 GA, 0.899-1.21) ve tekrarlayan ektopik gebelik (RR, 1.30; %95 GA, 0.72-2.38) oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak yapılan kohort çalışmalarında salpingostominin daha yüksek oranda sonraki intrauterin gebelik ile ilişkili olduğu (RR, 1.24; %95 GA, 1.08-1.42) ve aynı zamanda tekrarlayan ektopik gebelik riskinin arttığı (salpenjektomiye göre %10'a karşı %4; RR, 2.27; %95 GA, 1.12-4.58) gösterilmiştir (117).

Parsiyel Salpenjektomi

Salpingostominin yetersiz kalacağı vakalarda, salpenjektomi öncesinde parsiyel salpenjektomi denenebilir. Parsiyel salpenjektomi, tüp yırtılması, gebeliğin istmus bölgesine yerleşmesi ya da tekrarlayan tubal gebelik gibi durumlarda düşünülebilir. İstmus gebeliklerinin çoğunda, gebelik tüpün lümenini aşarak tunika muskularis tabakasına ulaştığı için lineer salpingostomi genellikle etkili olmaz. Bu sebeple, segmental rezeksiyon daha uygun bir seçenek olarak önerilmektedir (85).

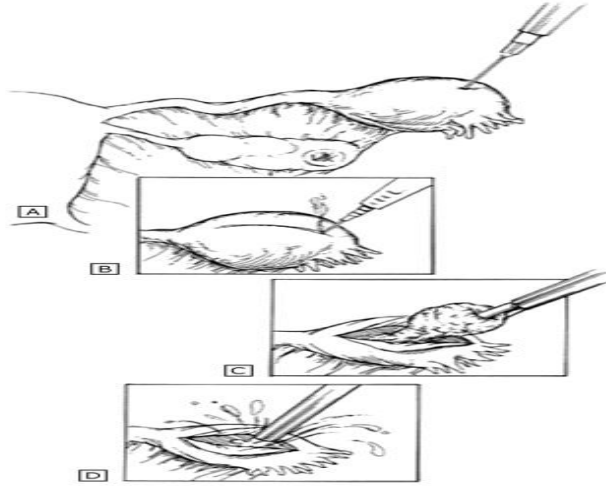
Salpingostomi

Salpingostominin en büyük avantajı, fallop tüpünü koruyarak gelecekteki doğurganlık şansını artırmaktır. Salpingostomi, fallop tüpünde bir kesik açarak ektopik gebeliğin çıkarıldığı bir cerrahi prosedürdür. İşlemin aşamaları şunlardır:

- Ektopik gebelik belirlenir ve tüp, laparoskopik pensler ile sabitlenir.
- 22-gauge bir iğne, tüp duvarının en dolgun olduğu bölgeye vasopressin çözeltisi enjekte etmek üzere yerleştirilir; amaç salpingostomi bölgesindeki kanamayı azaltmaktır. Vasopressin normal salin ile 0.2 ünite/mL konsantrasyona seyretirilir ve en fazla 5 mL hacim enjekte edilir.
- Elektrokoter, makas veya diğer yöntemler kullanılarak tüp boyunca 10 mm uzunluğunda bir kesik açılır. Kesik, mesosalpinxin bağlandığı kenarın dış tarafında yapılmalıdır.
- Gebelik ürünleri, yüksek basınç altında sulama çözeltisi ile hidrodiseksiyon ve nazik bir şekilde tüpten çıkarılır. Spesmen, laparoskopik bir torbaya konulup karın boşluğundan alınabilir; bu işlem büyük plasental parçaların çıkarılması için de yararlıdır. Ektopik gebeliğin çıkarılmasında sıvı kullanmak etkili bir yöntemdir. Gebelik ürünlerini forseps ile parçalayarak çıkarmak, tüpün proksimal kısmında trofoblastik dokunun kalmasına neden olabilir.
- Kanama kontrolü yapılır ve baskı uygulayarak veya hafif bipolar koagülasyonla kontrol altına alınabilir. Aşırı koagülasyondan kaçınmak için mikro bipolar pens kullanılır. Kanama devam ederse, mesosalpenks'teki

damarlar 6-0 suture ile bağlanabilir. Tüp içindeki plasental alanın koagüle edilmesi, tüpe ciddi zarar verebilir.

- Kesik, sekonder iyileşmesi için açık bırakılır; sonraki doğurganlık ve yapışıklık oranları, sekonder iyileşme veya birincil kapama sonrası benzer sonuçlar göstermektedir (119).



Resim 3 (17).

Salpingotomi Yöntemi

Salpingostomi işlemi sonrasında kesi sekonder iyileşmeye bırakılırken salpingotomi yönteminde tıpkı salpingostomideki basamaklar uygulanıp en son kesi yeri suture edilir (120). Yapılan bir çalışmada salpingotomi ve salpingostomi kıyaslanmış ve intrauterin gebelik, persistan ektopik gebelik oranları açısından fark izlenmemiştir (121).

Milking (Sağma) Yöntemi

Fallop tüpünün distal kısmına yerleşen ektopik gebeliklerde gebelik materyalinin tubanın proksimal kısmından başlanarak nazikçe abdominal kaviteye doğru itilmesi şeklinde uygulanan yöntemdir. Organ koruyucu bir cerrahi olmasına rağmen rezidüel materyal kalma ihtimali ve rekürrens olasılığı yüksektir (122).

Laparoskopi Yöntemi

Ektopik gebelik cerrahi tedavisinde minimal invaziv yaklaşım tercih edilir. Laparoskopi ektopik gebelik rüptürüne bağlı akut kanama ve akut batında kullanılabilir. Bununla birlikte LESS cerrahisi olarak da bilinen “laparoendoskopik tek bölge cerrahisi” tek portla yapılan laparoskopik bir cerrahidir. Yapılan bir meta analizde klasik laparoskopi ile LESS kıyaslanmış ve hastaların benzer operasyon süresi, kan kaybı ve komplikasyon oranları bulunmuştur (123).

Cerrahi Tedavi Sonrası Takip

Ektopik gebeliğin cerrahi tedavisi sonrasında, komplikasyonlar ve sonuçlar önemli bir inceleme alanıdır. Laparoskopi ve laparotomi gibi yöntemlerin her birinin kendine özgü cerrahi komplikasyonları bulunmaktadır.

Postoperatif izleme, özellikle salpingostomi uygulanan hastalarda β -hCG seviyesinin takibi ile yapılır. Eğer β -hCG seviyesi düşmezse veya yüksek kalırsa, (postoperatif 7. günde β -hCG seviyesi, 4. günde ölçülen seviyenin %15’inden az düşerse, β -hCG artarsa veya bir hafta boyunca β -hCG seviyesinde bir azalma olmazsa) metotreksat ile tedavi uygulanır (124).

Ektopik gebelik geçmişi olan 1064 hastada doğurganlık incelendiğinde; salpenjektomi, salpingostomi ve medikal tedavi sonrası, iki yıllık intrauterin gebelik oranı sırasıyla %67, %76 ve %76 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada salpingostomi veya salpenjektomi sonrası iki yıllık ektopik gebelik tekrarlama oranı %18,5; medikal tedavi sonrası ise bu oran %25,5 olarak belirlenmiştir. İki ektopik gebelik sonrasında tekrarlama riski %10 ila %27 arasındadır (124).

Salpingostomi ve salpenjektomi, persiste ektopik gebelik riskini farklı şekilde etkiler. Salpingostomi sonrası bu risk %3 ila %20 arasında değişebilir (125). Cerrahin deneyimi, gebelik dokusunun çıkarılması ve trofoblastların derin infiltrasyonu gibi faktörler, kalıcılığı etkileyen riskler arasındadır.

2.2. Sistemik Enflamatuvar Belirteçler Ve Ektopik Gebelik

Enfeksiyon veya inflamasyon nedeniyle oluşan tüp hasarı; tubal transport ve mikro çevreyi değiştirir ve bu nedenle tubal implantasyonu artırır, ektopik gebeliğe (EG) yatkınlık oluşturur. İnflamasyon, EG’ nin oluşumunda etkili bir faktördür.

Yapılan çalışmalarda, EG' nin bulunduğu tüpte çeşitli kemokin ve sitokin ekspresyonunu arttırdığı izlenmiştir (126). Bununla birlikte tam kan sayımları (CBC), bu sayımlardan elde edilen bazı oranlar; sistemik inflamasyon ve stresi gösteren temel parametreler olarak kabul edilmektedir (127). Bunlardan bazıları:

NLR : Nötrofil /Lenfosit (128)

PLR : Platelet /Lenfosit (129)

EMR: Eozinofil /Monosit (130)

MLR: Monosit /Lenfosit. (130)

SII : Platelet *Nötrofil /Lenfosit (129)

SIRI : Nötrofil *Monosit /Lenfosit (129)

dNLR : Nötrofil /(WBC-Nötrofil) (129)

NLPR: Nötrofil /Lenfosit *Platelet *100 (129)

PIV : Nötrofil*Monosit*Platelet /Lenfosit (131)

Son dönemde, genellikle erişkinlerde gerçekleştirilen klinik araştırmalar, tam kan sayımında otomatik olarak elde edilen IG (immatür granülosit) ve DNI (delta nötrofil indeksi) değerlerinin sepsis ve inflamasyon göstergesi olarak kullanılabileceğini önermektedir (10, 11). İmmatür granülositler kemik iliğinde bulunan miyelosit, promiyelosit ve meta miyelositleri kapsayan granülosit öncüllerinin genel adı olup inflamatuvar ve enfeksiyöz durumlarda, immatür granülositlerin artışı delta nötrofil indeksi aracılığıyla takip edilebilir; DNI beyaz kan hücresi sayısındaki değişimleri gösterir. DNI; IG sayısının toplam beyaz kan hücresi sayısına oranı olup, kandaki IG yüzdesini yansıtır (11). Yüksek DNI ve IG sayısı, aktif kemik iliği aktivitesini gösterir. Yenidoğanlar ve hamileler haricinde, periferik kanda IG varlığı inflamasyon ya da kemik iliğindeki bir hastalığın başlangıcını belirtebilir (128).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 2019-2023 yılları arasında Konya Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran ektopik gebelik tanısı konulan gebeler ile sağlıklı gebeler çalışmaya dahil edildi. Ektopik grubu çalışma grubu olarak belirlenirken 6-8 haftalık sağlıklı gebe grubu kontrol grubu olarak belirlendi. Her iki grubun yaş, gravida, parite, vücut kitle indeksi (VKİ) ve başvuru anında bakılan hemogramdan elde edilen veriler ışığında başta delta nötrofil indeksi (DNI) olmak üzere, beyaz küre (WBC), hemoglobin(HB), platelet (PLT), nötrofil, eozinofil, bazofil, monosit sayıları, nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR), eosinofil monosit oranı (EMR), monosit lenfosit oranı (MLR), sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI), Sistemik immun inflamasyon indeksi (SII), türetilmiş nötrofil lenfosit oranı (dNLR), nötrofil (lenfosit çarpı platelet) oranı (NLPR), pan immun-inflamasyon değeri (PIV) oranlarını değerlendirdik. Verilerin istatistiksel analizi ise IBM SPSS 27 paket programı kullanılarak yapıldı. P <0.05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

3.1. Araştırmanın Tipi

T.C. SBÜ Konya Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde ektopik gebelik ön tanısında delta nötrofil indeksi (DNI) 'nin rolünü belirlemek amacıyla yapılan retrospektif bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer Ve Araştırma Süreci

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup, Ocak 2019 ve Aralık 2023 tarihleri arasında Konya Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran hastaların hastane dosyaları ve bilgisayar kayıt sistemleri taranarak elde edildi.

3.3. Araştırmanın Örneklemi

Konya Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran ektopik gebelik tanısı alan 120 hasta çalışma grubu olarak belirlendi. 1.trimestir 6-8 haftalık sağlıklı gebeliği bulunan 102 hasta ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

3.4. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1.18 -40 yaş arasında olan hastalar

2. Kronik hastalığı ve sürekli ilaç kullanımı bulunmayan hastalar
3. $V_{ki} < 30$

3.5. Çalışmanın Dışlama Kriterleri

1. 18 -40 yaş arasında olmayan hastalar
2. Kronik bir hastalığının olması (Diyabet, hipertansiyon, romatolojik hastalıklar, hipertroidi, hipotroidi vb.)
3. Sigara ve alkol alanlar
4. Kronik ilaç kullanımı olanlar
5. $V_{ki} > 30$ olan hastalar
6. Enfeksiyon belirtisi gösteren hastalar (idrar yolu enfeksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu, akut gastroenterit vb ...)

3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi

İstatistiksel analiz IBM SPSS 27 paket programı kullanılarak yapılacaktır. Sürekli verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek için basıklık ve çarpıklık katsayılarına bakılacaktır. Sürekli verilerden normal dağılanlarda ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılmayanlarda ortanca ile 25-75. çeyreklik ve kategorik veriler ise frekans ve yüzde olarak gösterilecektir. Sürekli verilerin normal dağılım göstermesi durumunda üçlü karşılaştırmalar için tek yönlü ANOVA testi; normal dağılım göstermemesi durumunda Kruskal Wallis H testi kullanılacaktır. Gruplara göre kategorik değişkenler arasındaki farklılık karşılaştırmalarında beklenen gözelerin 5 ve üzerinde olan $R \times C$ tablolarda Pearson ki-kare ve beklenen gözelerin 5'in altında olduğu $R \times C$ tablolarda ise Fisher Freeman Halton testi kullanılacaktır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edilecektir. Cut-off değeri belirlemek için ROC analizi kullanılacaktır.

4.BULGULAR

Kadın katılımcılara ait ektopik gebelik öyküsü ve sayısal bilgilerin gebelik durumuna göre karşılaştırılması Tablo 4’de verilmiştir.

		Sağlıklı Gebe (N=102)	Ektopik(Dış) Gebe (N=120)	İstatistiksel Analiz	
		N (%) ^a	N (%) ^a	χ^2	p*
Ektopik Gebelik Öyküsü	Yok	102 (100.0)	107 (89.2)	12.395	0.001
	1 Ektopik Gebelik	0 (0.0)	10 (8.3)		
	2 Ektopik Gebelik	0 (0.0)	3 (2.5)		
Sayısal Bilgiler				t	p**
Yaş	x±SS	27.11±5.15	30.16±4.90	-4.516	<0.001
Gebelik Sayısı	x±SS	2.20±1.14	3.17±1.63	-5.199	<0.001
Doğum Sayısı	x±SS	0.96±0.92	1.46±1.17	-3.548	<0.001
		N=86	N=91	t	p**
VKİ	x±SS	24.66±3.29	24.50±2.72	0.333	0.740

Tablo 4 Kadın Katılımcılara Ait Ektopik Gebelik Öyküsü ve Sayısal Bilgilerin Gebelik Durumuna Göre Karşılaştırılması (N=222)

*Fisher Freeman Halton testi, **Bağımsız gruplar t-testi, aSütun yüzdesi

Tablo 4 incelendiğinde sağlıklı gebe ve ektopik (dış) gebe gruplarını oluşturan kadın katılımcıların ektopik gebelik öyküsü için yüzde ve frekans, sayısal değişkenler için aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri verilmiş ve yorumlanmıştır. Ektopik gebelik öyküsü ve sayısal bilgilerin gebelik durumuna göre farklılaşp

farklılaşmadığına ilişkin yapılan istatistiksel analizler sonucunda ektopik gebelik öyküsü, yaş, gebelik ve doğum sayısının gebelik durumuna göre anlamlı olarak farklılaştığı bulunmuştur ($p<0.001$, $p<0.01$). Sağlıklı gebe grubunda ektopik gebelik öyküsüne rastlanmamış olup ve ektopik (dış) gebelerin %89.2'sinde ektopik gebelik öyküsü yok, %8.3'ünde geçirilmiş 1 ektopik gebelik ve %2.5'inde geçirilmiş 2 ektopik gebelik öyküsü vardır. Buna göre gebe grubunda ektopik gebelik öyküsü hiç yokken ektopik gebe grubunun ektopik gebelik öyküsü yüzdesi gebe grubundan daha yüksektir. Diğer veriler incelendiğinde ektopik gebe grubunun yaş, gebelik ve doğum sayısı ortalaması sağlıklı gebe grubundan daha yüksek olup VKİ arasında istatistiksel bir farklılık bulunamamıştır.

Ektopik gebeliği bulunan hasta grubunun ilk gün bakılan β -HCG değerlerinin ortalaması tablo 5'te belirtilmiştir.

Tablo 5

Laboratuvar Değerleri

Ektopik(Dış)Gebe (N=120)

β -HCG	x$\pm$SS	1457.56 $\pm$1593.60 mIU/mL
--------------------------------	----------------------------	---

Laboratuvar değerlerinin gebelik durumuna göre karşılaştırılması Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6 Laboratuvar Değerlerinin Gebelik Durumuna Göre Karşılaştırılması (N=222)

Laboratuvar Değerleri		Sağlıklı Gebe (N=102)	Ektopik (Dış) Gebe (N=120)	t/Z	p*
HB	x$\pm$SS	13.21$\pm$0.73 g/dl	12.39$\pm$1.22	6.145	<0.001
PLT	x$\pm$SS	253.15$\pm$54.51 10³/μL	279.63$\pm$65.72	-3.232	0.001
Lenfosit	x$\pm$SS	1.96$\pm$0.43 10³/μL	2.25$\pm$0.77	-3.568	<0.001
Bazofil	x$\pm$SS	0.02$\pm$0.02 10³/μL	0.03$\pm$0.02	-2.855	0.005
WBC	x$\pm$SS	7.96$\pm$1.37 10³/μL	9.11$\pm$2.87	-2.684¹	0.007
	Med. (25-75. Ç)	7.94 (7.11-9.08)	8.69 (6.93-10.4)		

Nötrofil	x±SS	5.35±1.11 10 ³ /μL	6.16±2.91	-0.912 ¹	0.362
	Med. (25-75. Ç)	5.32 (4.50-6.17)	5.39 (3.96-7.30)		
Eozinofil	x±SS	0.11±0.10 10 ³ /μL	0.12±0.13	-0.046 ¹	0.963
	Med. (25-75. Ç)	0.09 (0.04-0.12)	0.08 (0.04-0.16)		
Monosit	x±SS	0.53±0.14 10 ³ /μL	0.56±0.18	-1.269 ¹	0.204
	Med. (25-75. Ç)	0.51 (0.46-0.60)	0.54 (0.47-0.65)		
NLR	x±SS	2.85±0.80	3.36±3.10	-1.800 ¹	0.072
	Med. (25-75. Ç)	2.73 (2.33-3.20)	2.49 (1.69-3.51)		
PLR	x±SS	134±35.8	142±68.5	-0.387 ¹	0.699
	Med. (25-75. Ç)	126 (109-155)	128 (93.4-166)		
EMR	x±SS	0.20±0.16	0.22±0.22	-0.363 ¹	0.717
	Med. (25-75. Ç)	0.17 (0.10-0.25)	0.14 (0.07-0.30)		
MLR	x±SS	0.29±0.12	0.27±0.09	-1.198 ¹	0.231
	Med. (25-75. Ç)	0.27 (0.22-0.32)	0.25 (0.20-0.32)		
SIRI	x±SS	1.54±0.69	1.71±1.18	-0.318 ¹	0.751
	Med. (25-75. Ç)	1.38 (1.12-1.82)	1.35 (0.98-2.06)		
SII	x±SS	722±273	964±1049	-0.111 ¹	0.912
	Med. (25-75. Ç)	647 (561-802)	686 (453-963)		
NI	x±SS	0.34±0.17 %	0.32±0.14	-0.784	0.433
	Med. (25-75. Ç)	0.30 (0.20-0.40)	0.30 (0.20-0.40)		
DNLR	x±SS	2.10±0.51	2.50±2.26	-1.800	0.072
	Med. (25-75. Ç)	2.02 (1.76-2.38)	1.86 (1.32-2.68)		
NLPR	x±SS	1.24±0.51	1.27±1.19	-1.584	0.113
	Med. (25-75. Ç)	1.00 (1.00-1.00)	1.00 (1.00-1.00)		
PIV	x±SS	393±205	490±408	-1.128	0.259
	Med. (25-75. Ç)	327 (272-482)	375 (262-554)		

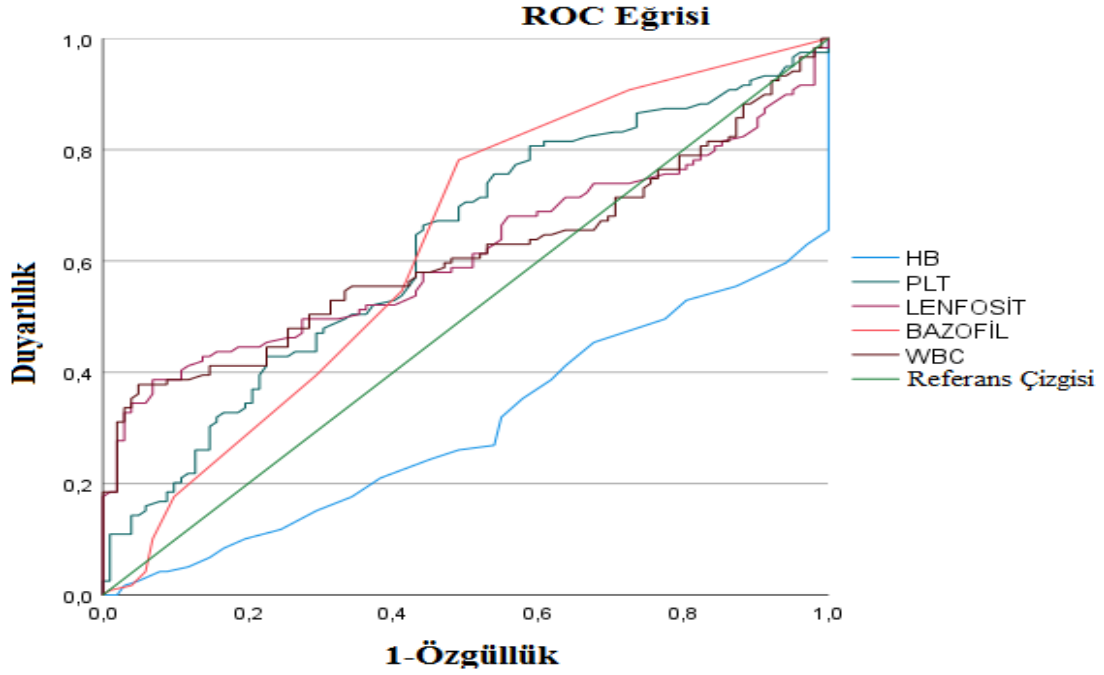
Tablo 6'nın devamı *Mann-Whitney U testi, Med: Medyan, 25-75. Ç: 25. ve 75. çeyreklik

Tablo 6 incelendiğinde HB, PLT, lenfosit, bazofil ve WBC değerlerinin gebelik durumuna göre anlamlı olarak farklılaştığı bulunmuştur ($p<0.001$, $p<0.01$). Buna göre sağlıklı gebelerin HB ortalaması ektopik gebelerden daha yüksekken; WBC, PLT, lenfosit ve bazofil ortalaması daha düşüktür.

Kadın katılımcılara ait HB, PLT, lenfosit, bazofil ve WBC değerlerinin gruba göre kestirim değerini belirlemek adına ROC analizinin sonucu Tablo 7’de ve ROC eğri grafiği ise Figür 1 olarak verilmiştir.

Tablo 7 Kadın Katılımcılara Ait HB, PLT, Lenfosit, Bazofil ve WBC Değerlerinin Gruba Göre Kestirim Değerini Belirlemek için Yapılan ROC Analizi Sonucu

	EĞRİ ALTINDA KALAN ALAN (AUC)	CUT OFF	SENSİTİVİTE	SPESİFİTE	P DEĞERİ
WBC	0,605	7,57 $10^3/\mu\text{L}$	%65	%35,3	0,007
HB	0,301	12,45 g/dl	%52,5	%19,6	0,001
PLT	0,625	248,500 $10^3/\mu\text{L}$	%70	%51	0,001
BAZOFİL	0,630	0,015 $10^3/\mu\text{L}$	%78,2	%51	0,001
LENFOSİ T	0,608	1,82 $10^3/\mu\text{L}$	%67,5	%43,1	0,006



Figür 1

Kadın katılımcıların HB, PLT, lenfosit, bazofil ve WBC değerlerinin grup açısından analiz sonuçları sırasıyla HB; EAA=0.301 (SH=0.035, %95 GA=0.234-0.371), PLT; EAA=0.625 (SH=0.038, %95 GA=0.552-0.699), lenfosit; EAA=0.608 (SH=0.038, %95 GA=0.536-0.686), bazofil; EAA=0.630, (SH=0.038, %95 GA=0.555-0.705); WBC, EAA=0.605 (SH=0.038, %95 GA=0.535-0.684) olup tüm değerlerin istatistiksel sonuçları anlamlı çıktığı için ROC analizi ile kestirim değeri belirlenebilmektedir ($p<0.001$, $p<0.01$).

- HB değerinin kesme noktası **12,45 g/dl** (sensitivite %52,5 spesifite %19,6),
- PLT değerinin kesme noktası **248.50 $10^3/\mu\text{L}$** (sensitivite %70, spesifite %51),
- Lenfosit değerinin kesme noktası **1,82 $10^3/\mu\text{L}$** (sensitivite %67,5 spesifite %43,1),
- Bazofil değerinin kesme noktası **0.015 $10^3/\mu\text{L}$** (sensitivite %78,2, spesifite %51) ve
- WBC değerinin kesme noktası **7,57 $10^3/\mu\text{L}$** (sensitivite %65 spesifite %35,3)'dir.

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda toplam 120 ektopik gebelik tanısı alan hasta ile 102 adet 6-8 haftalık sağlıklı gebeliği olan hastaların verileri karşılaştırdığımızda gruplar arasında yaş, ektopik gebelik öyküsü, gebelik, doğum sayısı, WBC, HB, PLT, lenfosit ve bazofil değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar tespit ettik. Ektopik gebeliği bulunan grup ile sağlıklı gebeliği bulunan grup kıyaslandığında DNI (%) değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptamadık (sağlıklı gebe grubu (n:102) 0.34 ± 0.17 , ektopik gebe grubu (n:120) 0.32 ± 0.14) (p:0.433). Bununla birlikte bakılan diğer parametreler incelendiğinde; WBC, PLT, lenfosit ve bazofil değerleri ektopik gebelik grubunda sağlıklı gebelere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p:0.007, p:0.001, p<0,001, p:0.005)

Ektopik gebelik, bazı inflamatuvar sitokinlerin hem implantasyon yerinde hem de sistemik dolaşımında arttığı bir durum olup, tedavi sürecinde tekrarlanan hematolojik tetkiklerin tanı ve tedaviye yol gösterebileceğine yönelik öncü çalışmalar vardır. İmmatür granülositler (delta nötrofil indeksi, DNI) yenidoğan dönemi hariç periferik kanda bulunmayan, kemik iliğinde bulunan myelosit, promyelosit ve metamyelositlerin yani granülosit (nötrofil) öncüllerinin ortak adıdır (10 11, 12). Rutin hemogram analizi ile kolay tespit edilebilen inflamatuvar parametreler pek çok çalışmada araştırılmıştır. (NLR, PLR, PIV, MLR, EMR ...). DNI bu parametrelerden biri olup hemogram analizlerinde otomatik olarak hesaplanmakta tespiti kolay bir parametredir (26).

Çalışma grubu ve kontrol grubumuzun yaş, gebelik sayısı, doğum sayıları ve ektopik gebelik öyküsü kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel farklılıklar tespit ettik. Grupların yaş ortalamalarına baktığımızda ektopik gebeliği bulunan hastalarda gebe olan gruba göre yaş ortalamasını daha yüksek tespit ettik. Yaş ektopik gebelik risk faktörlerinden olup çalışmamızda da ektopik gebelik tanısı alanlarda gebelere göre yaş ortalamasındaki yükseklik literatürdeki bu bilgiyi doğrulamıştır (48). Gruplar arası gebelik ve doğum sayıları kıyaslandığında ektopik gebelik grubunda anlamlı oranda yükseklik izledik. Ektopik gebeliği bulunan hastalarda ektopik gebelik öyküsünü, gebe grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit etmiş olup, ektopik

gebelik öyküsünün yüksek derecede risk faktörlerinden olduğu göz önünde bulundurulduğunda güncel bilgilerle paralel olduğunu gözlemledik (28).

WBC değerlerinin ektopik gebelik ile ilişkisinin incelendiği çalışmalara baktığımızda;

Tam kan sayımında WBC'lerin artışı, inflamatuvar yanıtın önemli bir yönünü oluşturur ve ektopik gebelik ile bağlantılıdır. Gebelik sırasında, WBC'ler annenin yarı allojenik fetüsüne karşı bağışıklık tepkisini azaltmada ve trofoblastın invazyonunu sınırlamada kritik bir rol oynar (132). Embriyonun implantasyonu, WBC'lerin toplanmasını teşvik ederken (133, 134), in vitro çalışmalarda EG'li kadınların desidua dokusunda WBC sayısının arttığı gözlemlenmiştir (135). Başka bir klinik çalışmada (136), ektopik gebeliklerde toplam WBC ve monosit sayısının normal intrauterin gebeliklere göre belirgin şekilde yüksek olduğunu göstermiştir; bu durum, WBC artışının EG gelişimiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, yüksek WBC sayısının zayıf metotreksat (MTX) tedavi sonuçlarıyla ilişkilendirildiği bulunmuştur. Bu, WBC sayısının artmasının embriyonun daha derin yerleşmesine ve dolayısıyla daha düşük tedavi etkinliğine yol açabileceğini göstermektedir.

Abdullah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; hem ektopik gebelik grubu ile sağlıklı gebeler arasında hem de ektopik gebelerin rüptür olup olmasına göre WBC düzeylerinde anlamlı değişiklikler tespit edilmiştir. Ektopik grubunda sağlıklı gebelere göre ,rüptüre ektopik grubunda ise rüptüre olmayan ektopik grubuna göre WBC düzeyleri daha yüksek tespit edilmiştir (5).

Turgut ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada hematolojik parametreleri değerlendirmişler ve WBC değerinin ektopik grubunda sağlıklı gebelere göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (137).

Çalışmamızda WBC ortalama değerlerinin gruplar arasında farklılaştığını ve ektopik gebelik tanısı alan hastalarda literatür ile uyumlu olarak gebe grubuna göre daha yüksek olduğunu tespit ettik. ROC analizinde WBC değeri için cut-off değerini $7,57 \times 10^3/\mu\text{L}$, sensitivite %65, spesifite %35,3 olarak tespit ettik. Ancak, WBC sayısı ile inflamasyon ve EP tedavi sonuçları arasındaki temel mekanizmaların daha fazla incelenmesi daha doğru sonuçlar verecektir.

HB değerlerinin ektopik gebelikle ilişkisinin incelendiği çalışmalara baktığımızda;

WBC ile beraber pek çok hematolojik parametrenin değerlendirildiği Abdullah ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada tubal ektopik gebelikler kendi içlerinde rüptüre olan ve olmayan şeklinde ayrılmış ve sağlıklı gebeliği bulunan hastalarla 3 grup şeklinde kıyaslanmıştır. Çalışmaya 200 hasta dahil edilmiştir. Ektopik gebelik rüptürü olsun olmasın tüm tubal ektopik gebelik hastalarında sağlıklı gebelere göre HB değerlerinde anlamlı bir azalma olduğunu tespit etmişlerdir (5).

Seyfettinoğlu ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada ektopik gebelikleri tedavi şekillerine göre sınıflandırmışlar ve hematolojik parametreleri kıyaslamışlardır. Hastaların ektopik gebelik rüptür olup olmadıklarına göre HB değerlerinin değişkenlik göstermediğini tespit etmişlerdir (138).

Ülkümen ve arkadaşları yaptığı çalışmada ektopik gebe ve sağlıklı gebe grubu arasında HB değerlerinde istatistiksel bir farklılık saptamamışlardır (6).

Gurung ve arkadaşlarının ektopik gebeler üzerinde yaptıkları prospektif bir çalışmada rüptüre ektopik gebeliklerin 5 yıl boyunca HB seviyelerini değerlendirmişler hastaları hemoperitoneum gelişmesine göre sınıflandırmışlardır. Hastaların HB değerlerini bu süreçte hemoperitoneum gelişme şiddetiyle ters orantılı olarak ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir (139).

Çalışmamızın başlangıcında örneklem seçimi planında gebeliğin özellikle 2.trimesterinde beklediğimiz dilüsyonel anemiye bağlı HB düşüklüğünden etkilenmemek amacıyla gebe grubumuzu 1.trimester olarak seçtik ve HB ortalama değerlerine baktığımızda 2 grup arasında istatistiksel bir farklılık tespit etmiş olup, ektopik gebelik grubumuzda HB ortalamalarının gebe grubuna göre daha düşük olduğunu tespit ettik. HB için ROC analizi uyguladığımızda cut-off değeri 12,45 g/dl, sensitivite %52,5, spesifite %19,6 olarak tespit ettik. Ektopik gebeliğin kanamaya bağlı anne ölümlerinde halen önemini koruması göz önünde bulundurulduğunda ektopik gebelerdeki hemoglobin değerinin 1.trimester sağlıklı gebeliği bulunan hastalara göre daha düşük olması klinik olarak beklediğimiz bir bulgudur. İstatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olsa bile tanısal açıdan anlam ifade etmediği kanaatindeyiz.

PLT değerlerinin ektopik gebelikle ilişkisinin incelendiği çalışmalara baktığımızda;

Artunç Ülkümen ve arkadaşları tarafından 153 tubal ektopik gebeliği bulunan ve 67 sağlıklı 1.trimestir gebeliği bulunan hastalar kıyaslanmış olup iki grup arasında istatistiksel bir farklılık saptanamamakla birlikte ektopik grubunun PLT ortalamasını gebe grubuna göre daha yüksek tespit etmişlerdir(6).

Eskicioğlu ve arkadaşlarının 78 ektopik gebeliği olan ve 79 1.trimester sağlıklı gebeliği bulunan hasta ile yaptıkları retrospektif bir çalışmada PLT değerlerinde istatistiksel olarak bir farklılık izlemeseler de ektopik grubunun PLT ortalamasını daha yüksek tespit etmişlerdir. Bununla birlikte trombosit üretimindeki aktivasyonunu gösteren mean platelet volüme (MPV) ve “platelet distribution width “ (PDW) yani platelet dağılım genişliğini incelemişler ve MPV değerlerinde istatistiksel bir farklılık bulmazken PDW değerini ektopik gebelik grubunda daha düşük bulmuşlar ve bunu intrauterin bir gebelikte implantasyonun kavite içerisine olması için daha yüksek PLT aktivasyonu ile ilişki olduğunu ve ektopik gebelikte implantasyonun kavite dışında olmasında bu sürecin rol oynadığını düşünmüşlerdir (140).

Turgut ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada 138 tubal ektopik gebeliği bulunan hasta (72 rüptüre, 66 non-rüptüre) ile 72 1.trimester sağlıklı gebeliği bulunan hastanın verilerini retrospektif olarak incelemişler ve PLT aktivasyonunun gösteren MPV değerini incelemişler ve ektopik gebeler de daha yüksek tespit etmişlerdir. Ektopik gebelik grubunda artan platelet aktivitesinden kaynaklandığını düşündükleri MPV artışı trombozun EP için sorumlu bir patogenetik faktör olduğunu kesin olarak desteklememediğini bunu yanında ektopik gebelikte bir beliteç olarak kullanılabileceğini savunmuşlardır (137).

Zulfiqar ve arkadaşları yaptıkları prospektif bir çalışmada sezaryen skar gebeliği (CSP) olan 84 hasta ile sağlıklı 1. Trimester gebeliği bulunan 88 hastanın hematoloji verilerini kıyaslamışlar ve PLT değerleri arasında istatistiksel bir farklılık saptamamış olup ortalamaları incelendiğinde CSP hastalarının PLT ortalamasını daha yüksek tespit etmişlerdir (141).

PLT ektopik gebeliğin patogeneğinde anjiyogenez ,endotelyal hasar, hipoksi gibi süreçlere katılarak etki eder (137). Bu durumun inflamatuvar bir süreç olan ektopik

gebelikte bize ön tanı açısından fikir verebileceği düşüncesindeyiz. Literatürde bu konuda yapılan çalışmaları incelediğimizde PLT sayılarının ektopik gebelikte sağlıklı gebelik arasında istatistiksel farklılık oluşturmadığını tespit etmekle beraber yine PLT aktivitesini gösteren MPV, PDW gibi değerlerin incelendiğini ve farklı sonuçlar elde edildiğini tespit ettik. Biz ise çalışmamızda PLT değerlerini karşılaştırıldığımızda ektopik gebelerde sağlıklı gebeliklere göre daha yüksek olduğunu tespit ettik ($p:0.001$). PLT için ROC analizi uyguladığımızda cut-off değeri $248.50 \times 10^3/\mu L$, sensitivite %70, spesifite %51 olarak tespit ettik. Bununla birlikte literatürde PLT değerleri PLR gibi oranlarla da değerlendirilmiş olup Doğru ve arkadaşları rüptüre ektopik gebelik ve rüptüre olmamış ektopik gebelik arasında kıyaslamışlar PLR oranını benzer tespit etmişlerdir (142). Gencdal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 97 ektopik gebeliği olan 112 1.trimestir sağlıklı gebeliği bulunan iki grup kıyaslanmış ve PLR değerinde istatistiksel farklılık tespit etmemişlerdir (143). Biz de çalışmamızda PLR değerinde anlamlı bir farklılık saptamadık.

Lenfosit değerlerinin ektopik gebelikte ilişkisinin incelendiği çalışmalara baktığımızda;

Doğru ve arkadaşlarının ektopik gebeliğin az görülen türlerinden olan sezaryen skar gebeliği tanısı alan 42 hasta ile 44 1.trimester sağlıklı gebeliği bulunan hastanın hematolojik parametrelerini kıyasladıklarında lenfosit değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediğini gözlemlemişlerdir (144).

Eskicioğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ektopik gebe grubunda sağlıklı gebe grubuna göre lenfosit ortalamasını daha yüksek bulmuşlar fakat istatistiksel bir farklılık izlememişlerdir (140).

Dereli ve arkadaşları toplamda 502 tubal ektopik gebeliği olana hastaya tek doz MTX tedavisi uygulamışlar ve hastaları tedavinin başarılı olup olmadığına göre ikiye ayırmışlardır. Tedavinin başarılı olduğu grupta rüptüre olan gruba göre lenfosit ortalaması anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (145).

Biz de çalışmamızda ektopik gebeliği bulunan hastalarda sağlıklı gebelere göre lenfosit ortalamalarını daha yüksek tespit ettik. Lenfosit için ROC analizi uyguladığımızda cut-off değeri $1,82 \times 10^3/\mu L$ olup, sensitivite %67,5, spesifite %43,1 tespit ettik. Literatür taramamızda ektopik gebelikte incelenen hematolojik

parametreler ve inflamatuvar markerlara baktığımızda lenfositin tek başına değerlendirilmediğini çoğunlukla NLR, PLR gibi oranlarla incelendiğini tespit ettik. Lenfositin bu konuda daha fazla araştırılabileceği düşüncesindeyiz.

Bazofil değerlerinin ektopik gebelikle ilişkisinin incelendiği çalışmalara baktığımızda;

Feng ve arkadaşları endometriozis hastalarını incelemişler ve son zamanlarda artan kanıtlar neticesinde endometriozisin immun sistem bozukluğu ve inflamasyonla ilişkili olabileceğini düşünerek cbc parametrelerini incelemişlerdir. Bazofil sayısının endometriozis hastalarında istatistiksel olarak farklı tespit etmişlerdir. Özellikle, Th2 yanıtının ektopik lezyonların yapışması ve implantasyonunun erken aşamaları sırasında endometriozisin patogeneğinde baskın bir rol oynadığı bulunmuştur (146). Çalışmamızda ektopik gebeliği olanlarda sağlıklı gebelere göre bazofil değerinin daha yüksek olduğunu ve istatistiksel olarak farklılık gösterdiğini tespit ettik. Bazofil için ROC analizi uyguladığımızda cut-off değeri değerinin kesme noktası $0.015 \times 10^3/\mu\text{L}$ (sensitivite %78,2, spesifite %51) olarak tespit ettik.

Bazofiller, kemik iliğindeki farklı ara öncüller aracılığıyla multipotansiyel miyeloid kök hücrelerden oluşur. İnsan kanındaki lökositlerin en az olan alt grubu olup, yalnızca %1'inden azını oluşturarak vücudun alerjenlere karşı ana yanıt veren hücreleri olarak işlev görürler. Bununla birlikte bazofillerin biyolojik rolü belirsizliğini korumaktadır. Son deneysel bulgular, bazofillerin bağışıklık tepkisinin erken aşamalarına katılabilen, bazı spesifik patolojik durumlarda adaptif bağışıklık tepkisini yönlendirme ve düzenleme potansiyeline sahip hücreler olduğunu önermektedir. Gerçekten de bazofiller, vazoaaktif aminler ve lipid metabolitleri gibi çeşitli biyolojik olarak aktif maddeleri içeren özel granüllerle tanımlanır. Ayrıca bazofiller, belirli hücresel uyarılar altında, özellikle IL-4 olmak üzere çok sayıda sitokin üretebilirler. Bunlardan en bilindik olanlarından anjiyogenezi destekleyen proanjiyogenik mediatörlerden biri olan vasküler endotelial büyüme faktörünün çeşitli izoformlarını üretir. T yardımcı hücresi 2 (Th2) yanıtını ve inflamasyonu teşvik eder, ayrıca lokal inflamasyonu azaltmak için diğer mediyatörlerin salınımını kolaylaştıran IL-4 ve IL-13 gibi Th2 ile ilişkili sitokinlerin önemli katkılarıyla da bağlantılıdır. Otoimmün bir hastalık olan sistemik lupus eritematozus (SLE) ile ilgili fareler üzerinde yapılan bir

çalışmada bazofil sayısındaki artış dikkat çekicidir. Bu da otoimmün hastalıkların patogeneğinde bazofillerin rol oynayabileceği yönündeki fikirleri güçlendirmiştir (147).

Yapılan çalışmalarda ektopik gebelik ile gelecekte ortaya çıkan otoimmün hastalıklar ilişkili bulunmuş olup (148), otoimmün hastalıklarda rol oynadığı düşünülen bazofillerin çalışmamızda ektopik grubunda yüksek gelmesi bize ektopik gebeliğin otoimmun bir hastalık olma ihtimalini düşündürmüştür. Bu konu üzerinde daha büyük ölçekli çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

WBC, HB, PLT, Lenfosit, bazofil haricindeki parametrelerde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit etmedik. Bu parametrelerden biri olan ve çalışmamızın birincil değişkeni olan Delta nötrofil indeksi (DNI), immatür granülositlerin sayısını gösteren bir gösterge olup, çoğunlukla enfeksiyonların teşhisinde ve enfekte hastalarda mortalite öngörüsünde ortaya çıkan bir belirteçdir. Yapılan bir meta analizde 12 makale incelenmiş olup DNI'nın enfeksiyon ve mortalite belirteci olarak tanınal değeri anlamlı bulunmuştur (149). Yine 11 makale üzerinde yapılan başka bir meta analizde mortalite öngörüsünde DNI değerinin sensitivitesini 0.70 (95% CI 0.60–0.80), spesifitesini ise 0.72 (95% CI 0.68–0.75) olarak tespit etmişlerdir. Çalışmaların DNI kesim değerleri farklılık göstermektedir (150). Eroğlu ve arkadaşları intrahepatik gebelik kolestazında DNI oranını değerlendirmişler ve kontrol grubuna göre DNI değerini daha yüksek tespit etmişlerdir (151). Günday ve arkadaşlarının endometriozis üzerinde yaptıkları araştırmada endometriozis grubunun kontrol grubuna göre DNI değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (152). Yakıştıran ve arkadaşlarının abortuslar üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada toplam 389 hasta incelemişler ve DNI değerinin istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık göstermediğini tespit etmişlerdir (153). Biz de inflamatuvar bir süreç olduğunu bildiğimiz ektopik gebelikler üzerinde yaptığımız çalışmada DNI değerine baktığımızda gruplar arasında istatistiksel bir farklılık saptamadık. DNI değeri yeni bir inflamatuvar parametre olup pek çok konuda incelenmiş olmasına rağmen literatürde ektopik gebelik üzerine yapılan bir incelemeye rastlamadık. Bu konuda daha büyük gruplarla yapılan çalışmalarda daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceğine inanmaktayız.

6.SONUÇ

Ektopik gebelik, modern teşhis ve tedavi yöntemlerine rağmen maternal ölümlerin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. Erken ve doğru teşhis için yüksek çözünürlüklü ultrason ve serum HCG testleri kullanılmasına rağmen, hala bazı ektopik vakalarda tanı zorluğu yaşanmaktadır. Ektopik gebelikte inflamatuvar sitokinlerin artışı gözlemlenirken, hematolojik tetkikler tanı ve tedavi sürecinde yardımcı olabilir. Bu çalışmada, Delta Nötrofil İndeksi ve diğer inflamatuvar parametrelerin ektopik gebelik ön tanısındaki rolü araştırılmıştır.

Toplam 120 ektopik gebelik tanısı alan hasta ile 102 sağlıklı ilk trimester gebesi karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında yaş, gebelik sayısı, ektopik gebelik öyküsü açısından anlamlı oranda farklılıklar tespit edilmiştir. Hemogram analizinde WBC, HB, PLT, lenfosit ve bazofil değerlerinde anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Ektopik gebelikte WBC, PLT, lenfosit ve bazofil değerleri sağlıklı gebelere göre daha yüksekken, HB değerleri daha düşüktür. Ayrıca, DNI değeri gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

Ektopik gebelik risk faktörlerine baktığımızda artan yaş ve ektopik gebelik öyküsünün yer aldığını görmekteyiz. Bu durum bize risk faktörü olan hastalarda ön tanıda şüphelenmeyi sağlayacağını ve bu şüphenin erken teşhiste önemli olduğunu kanaatindeyiz.

Çalışmamızın Limitasyonları

Çalışmamızda ektopik gebelik grubundaki yaş ortalamasının sağlıklı gebelere göre yüksek olmasının, DNI ve diğer inflamatuvar parametrelerde yaşa bağlı gözlemlenebilecek değişiklikler açısından bir limitasyon olduğunu düşünmekteyiz. Bununla birlikte hastanemizde ilk başvuru anında fetal kalp atımı izlediğimiz hastalarda β -HCG değerinin rutin olarak istenmemesi, sağlıklı gebe grubumuzdaki β -HCG değerlerine ulaşmakta güçlüğü neden oldu ve sağlıklı gebe grubunun β -HCG değerleri çalışmaya dahil edilemedi.

Ektopik gebelikteki inflamatuvar süreçlerin ön tanıda yol gösterici olabileceğini düşünmekte olup, hematolojik parametrelerin başta yeni bir inflamatuvar belirteç kabul edilen DNI'nın daha büyük gruplarla araştırılması gerektiğine inanmaktayız.

7.KAYNAKÇA

1. Turan G, Yalçın Bahat P, Polat İ. Three-Year Analysis To Determine Prognostic Factors Affecting Success In Single-Dose Methotrexate Treatment: A Single-Center Experience. *Perinatal Journal*. 2018 Aug 1;26(2):87–91.
2. Aktün Lh, Karaca N, Akpak Yk. The Role Of Platelet İndices As Early Prognostic Factor İn Ectopic Pregnancy Cases. *Medeni Med J*. 2018;33(3):201–5.
3. Göker Tamay A, Yildirim Y, Oruç Koltan S, Adıyeke M, Mümtaz Koyuncu F. Management Of Ectopic Pregnancy: A Retrospective Analysis Of 74 Cases. Vol. 74, *Research Articles J Ist Faculty Med*. 2011.
4. Sadovsky Y, Pineda J, Collins J. Serum CA-125 levels in women with ectopic and intrauterine pregnancies. *The Journal of Reproductive Medicine*. 1991;36(12):875-8.
5. Abdullah SM, Jerrah AA, Elshaieb AF, Mowafy H. Hematological and biochemical changes associated with ectopic pregnancy in Jazan area Saudi Arabia. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2016;65(1):568-72.
6. Ulkumen BA, Pala HG, Calik E, Koltan SO. Can mean platelet volume and platelet distribution width be possible markers for ectopic pregnancy and tubal rupture?(MPV and PDW in ectopic pregnancy). *Pakistan journal of medical sciences*. 2014;30(2):352.
7. Kanmaz AG, Inan AH, Beyan E, Budak A. Role of various complete blood count parameters in predicting the success of single-dose Methotrexate in treating ectopic pregnancy. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2018;34(5):1132.
8. Kan Ö, Gemici A, Alkilic A, Cetindag EN, Cakir C, Dur R, Altay M. The effect of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio on predicting rupture risk in tubal ectopic pregnancies. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2019;84(4):378-82.
9. Sarıkaya S, Uysal E, Güneç O. Can the Systemic Immune Inflammation Index Predict the Treatment of Ectopic Pregnancy? *Archives of Obstetrics and Gynaecology*. 2023;4(2):28-33.
10. Briggs C, Kunka S, Fujimoto H, Hamaguchi Y, Davis BH, Machin SJ. Evaluation of immature granulocyte counts by the XE-IG master: upgraded software for the XE-2100 automated hematology analyzer. *Laboratory Hematology*. 2003;9:117-24.
11. Frings D, Montag B, Heydorn A, Friedemann M, Pothmann W, Nierhaus A, editors. Immature granulocytes, immature myeloid cells and outcome in adult severe sepsis. *INTENSIVE CARE MEDICINE*; 2003: SPRINGER ONE NEW YORK PLAZA, SUITE 4600, NEW YORK, NY, UNITED STATES.
12. Bruegel M, Fiedler G, Matthes G, Thiery J. Reference values for immature granulocytes in healthy blood donors generated on the Sysmex XE-2100 automated hematology analyser. *Sysmex J Int*. 2004;14(1):5-7.
13. Ünal Y. A new and early marker in the diagnosis of acute complicated appendicitis: immature granulocytes. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery/Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi*. 2018;24(5).
14. Cho HY, Jung I, Kim SJ, Park YW, Kim YH, Kwon JY. Increased delta neutrophil index in women with severe preeclampsia. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2017;78(3):e12705.
15. Asgari Z, Chegini V, Hosseini R, Mohajeri M, Ansari I. Fertility outcomes subsequent to medical and surgical treatment for ectopic pregnancy: A retrospective cohort study in Iran. *International Journal of Reproductive BioMedicine*. 2021;19(10):881.
16. Sefogah PE, Oduro NE, Swarray-Deen A, Nuamah HG, Takyi RB, Nuamah MA, Oppong SA. Factors Associated with Ruptured Ectopic Pregnancy: A 10-Year Review at a District Hospital in Ghana. *Obstetrics and Gynecology International*. 2022;2022(1):1491419.
17. Tulandi T. Ectopic pregnancy: epidemiology, risk factors, and anatomic sites. *UpToDate*, Waltham. 2019:45-63.

18. Creanga AA, Shapiro-Mendoza CK, Bish CL, Zane S, Berg CJ, Callaghan WM. Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States: 1980–2007. *Obstetrics & Gynecology*. 2011;117(4):837-43.
19. Zane SB, Kieke BA, Kendrick JS, Bruce C. Surveillance in a time of changing health care practices: estimating ectopic pregnancy incidence in the United States. *Maternal and child health journal*. 2002;6:227-36.
20. Van Den Eeden SK, Shan J, Bruce C, Glasser M. Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;105(5 Part 1):1052-7.
21. Hoover KW, Tao G, Kent CK. Trends in the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy in the United States. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;115(3):495-502.
22. Stulberg DB, Cain LR, Dahlquist I, Lauderdale DS. Ectopic pregnancy rates and racial disparities in the Medicaid population, 2004–2008. *Fertility and Sterility*. 2014;102(6):1671-6.
23. Creanga AA, Syverson C, Seed K, Callaghan WM. Pregnancy-related mortality in the United States, 2011–2013. *Obstetrics & Gynecology*. 2017;130(2):366-73.
24. Hollier LM, Busacker A, Njie F, Syverson C, Goodman DA. Pregnancy-related deaths due to hemorrhage: Pregnancy Mortality Surveillance System, 2012–2019. *Obstetrics & Gynecology*. 2024;144(2):252-5.
25. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 193: tubal ectopic pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2018;131(3):e91-e103.
26. Kawaguchi R, Matsumoto K, Ishikawa T, Ishitani K, Okagaki R, Ogawa M, et al. Guideline for gynecological practice in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists 2020 edition. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2021;47(1):5-25.
27. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly J-L, Fernandez H, Gerbaud L, Job-Spira N. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *American journal of epidemiology*. 2003;157(3):185-94.
28. Zhang D, Shi W, Li C, Yuan JJ, Xia W, Xue RH, et al. Risk factors for recurrent ectopic pregnancy: a case-control study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2016;123:82-9.
29. Schultheis P, Montoya MN, Zhao Q, Archer J, Madden T, Peipert JF. Contraception and ectopic pregnancy risk: a prospective observational analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2021;224(2):228-9.
30. Braaten KP, Dutton C. Postpartum permanent contraception: Procedures.
31. Li C, Zhao W-H, Zhu Q, Cao S-J, Ping H, Xi X, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a multi-center case-control study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2015;15:1-9.
32. Meaidi A, Torp-Pedersen C, Lidegaard Ø, Mørch LS. Ectopic pregnancy risk in users of levonorgestrel-releasing intrauterine systems with 52, 19.5, and 13.5 mg of hormone. *JAMA*. 2023;329(11):935-7.
33. Pocius KD, Bartz DA. Intrauterine contraception: management of side effects and complications. UpToDate Waltham, Massachusetts: UpToDate. 2018.
34. Revel A, Ophir I, Koler M, Achache H, Prus D. Changing etiology of tubal pregnancy following IVF. *Human reproduction*. 2008;23(6):1372-6.
35. Coste J, Fernandez H, Joyé N, Benifla J-L, Girard S, Marpeau Lc, Job-Spira N. Role of chromosome abnormalities in ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*. 2000;74(6):1259-60.
36. Fang C, Huang R, Wei L-N, Jia L. Frozen-thawed day 5 blastocyst transfer is associated with a lower risk of ectopic pregnancy than day 3 transfer and fresh transfer. *Fertility and sterility*. 2015;103(3):655-61. e3.

37. Barbara L.Hoffman et al., Chapter 1.3 ed.Williams Gynecology.2020:Mc Graw-Hill Companies.162.
38. Shaw JL, Wills GS, Lee K-F, Horner PJ, McClure MO, Abrahams VM, et al. Chlamydia trachomatis infection increases fallopian tube PROKR2 via TLR2 and NFκB activation resulting in a microenvironment predisposed to ectopic pregnancy. *The American journal of pathology*. 2011;178(1):253-60.
39. Kamwendo F, Forslin L, Bodin L, Danielsson D. Epidemiology of ectopic pregnancy during a 28 year period and the role of pelvic inflammatory disease. *Sexually transmitted infections*. 2000;76(1):28-32.
40. Li C, Zhao W-H, Meng C-X, Ping H, Qin G-J, Cao S-J, et al. Contraceptive use and the risk of ectopic pregnancy: a multi-center case-control study. *Plos one*. 2014;9(12):e115031.
41. Furlong L-A. Ectopic pregnancy risk when contraception fails. A review. *The Journal of reproductive medicine*. 2002;47(11):881-5.
42. Raine-Bennett T, Fassett MJ, Chandra M, Armstrong MA, Shi JM, Chiu VY, et al. Ectopic pregnancy prevention: Further evidence of benefits of prescription contraceptives. *Contraception*. 2022;105:19-25.
43. El Bishry G, Ganta S. The role of single serum progesterone measurement in conjunction with βhCG in the management of suspected ectopic pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2008;28(4):413-7.
44. Wise LA, Palmer JR, Rowlings K, Kaufman RH, Herbst AL, Noller KL, et al. Risk of benign gynecologic tumors in relation to prenatal diethylstilbestrol exposure. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;105(1):167-73.
45. Chavkin W. The rise in ectopic pregnancy-exploration of possible reasons. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1982;20(4):341-50.
46. Wang X, Deng M, Wu S, Mao Q. Induced abortion and ectopic pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Evidence-Based Medicine*. 2024.
47. Parashi S, Moukhah S, Ashrafi M. Main risk factors for ectopic pregnancy: a case-control study in a sample of Iranian women. *International journal of fertility & sterility*. 2014;8(2):147.
48. Andersen A-MN, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *Bmj*. 2000;320(7251):1708-12.
49. Shaaban OM, Youssef AEA, Khodry MM, Mostafa SA. Vaginal douching by women with vulvovaginitis and relation to reproductive health hazards. *BMC women's health*. 2013;13:1-6.
50. Alataş E, Yildirim B, Öztekin Ö, Gezgin T. Laparoscopic management of a primary ectopic ovarian pregnancy and vaginal douching as a possible cause. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2008;277:363-5.
51. Audebert A, Pouly JL, Bonifacie B, Yazbeck C. Laparoscopic surgery for distal tubal occlusions: lessons learned from a historical series of 434 cases. *Fertility and Sterility*. 2014;102(4):1203-8.
52. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, Alvero R, Robinson RD, Casson P, et al. Letrozole, gonadotropin, or clomiphene for unexplained infertility. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(13):1230-40.
53. Xu T, Yang Q, Liu R, Wang W, Wang S, Liu C, Li J. Ethanol impedes embryo transport and impairs oviduct epithelium. *Toxicology*. 2016;357:44-51.
54. Gaskins AJ, Missmer SA, Rich-Edwards JW, Williams PL, Souter I, Chavarro JE. Demographic, lifestyle, and reproductive risk factors for ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*. 2018;110(7):1328-37.
55. Yong PJ, Matwani S, Brace C, Quaiattini A, Bedaiwy MA, Albert A, Allaire C. Endometriosis and ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2020;27(2):352-61. e2.

56. Ji J-S, Liu L, Huang H, Chen H-W, Xiao L, Lu X-Y, et al. The body mass index and the risk of ectopic pregnancy: a 5-year retrospective case-control study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2024;24(1):143.
57. Badr S, Ghareep A-N, Abdulla LM, Hassanein R. Ectopic pregnancy in uncommon implantation sites. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2013;44(1):121-30.
58. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Pouly J-L, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Human reproduction*. 2002;17(12):3224-30.
59. Kutluay L, Vicdan K, Turan C, Batioğlu S, Oğuz S, Gökmen O. Tubal histopathology in ectopic pregnancies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1994;57(2):91-4.
60. Frates MC, Doubilet PM, Peters HE, Benson CB. Adnexal sonographic findings in ectopic pregnancy and their correlation with tubal rupture and human chorionic gonadotropin levels. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2014;33(4):697-703.
61. Attar E. Endocrinology of ectopic pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics*. 2004;31(4):779-94.
62. Comstock C, Huston K, Lee W. The ultrasonographic appearance of ovarian ectopic pregnancies. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;105(1):42-5.
63. Moawad NS, Mahajan ST, Moniz MH, Taylor SE, Hurd WW. Current diagnosis and treatment of interstitial pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;202(1):15-29.
64. Tulandi T, Al-Jaroudi D. Interstitial pregnancy: results generated from the Society of Reproductive Surgeons Registry. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;103(1):47-50.
65. Baldawa P, Chaudhari H. Angular ectopic pregnancy presenting as rupture of lateral wall of the uterus. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2008;1(1):33-4.
66. Bollig KJ, Schust DJ. Refining angular pregnancy diagnosis in the first trimester: a case series of expectant management. *Obstetrics & Gynecology*. 2020;135(1):175-84.
67. Vela G, Tulandi T. Cervical pregnancy: the importance of early diagnosis and treatment. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2007;14(4):481-4.
68. Kung F-T, Lin H, Hsu T-Y, Chang C-Y, Huang H-W, Huang L-Y, et al. Differential diagnosis of suspected cervical pregnancy and conservative treatment with the combination of laparoscopy-assisted uterine artery ligation and hysteroscopic endocervical resection. *Fertility and sterility*. 2004;81(6):1642-9.
69. Jung SE, Byun JY, Lee JM, Choi BG, Hahn ST. Characteristic MR findings of cervical pregnancy. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2001;13(6):918-22.
70. Baffoe P, Fofie C, Gandau B. Term abdominal pregnancy with healthy newborn: a case report. *Ghana Medical Journal*. 2011;45(2).
71. Agarwal N, Odejinmi F. Early abdominal ectopic pregnancy: Challenges, update and review of current management. *Obstetrician & Gynaecologist*. 2014;16(3).
72. Abdelrahman S, Deeter M, Muthusami A, Peterson TG, Wackenier L. A live term intra-abdominal pregnancy in a Field Hospital: a case report. *Journal of surgical case reports*. 2017;2017(3):rjx062.
73. AbdulJabbar NA, Saquib S, Talha WEM. Successful management of abdominal pregnancy: two case reports. *Oman Medical Journal*. 2018;33(2):171.
74. Nunyalulendho DN, Einterz EM. Advanced abdominal pregnancy: case report and review of 163 cases reported since 1946. *Rural and Remote Health*. 2008;8(4):1-8.
75. Cheng P-J, Chueh H-Y, Qiu J-T. Heterotopic pregnancy in a natural conception cycle presenting as hematometra. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;104(5 PART 2):1195-8.

76. Seeber BE, Barnhart KT. Suspected ectopic pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(2 Part 1):399-413.
77. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. A comparison of heterotopic and intrauterine-only pregnancy outcomes after assisted reproductive technologies in the United States from 1999 to 2002. *Fertility and sterility*. 2007;87(2):303-9.
78. Li X, Cai P, Ouyang Y, Gong F. Heterotopic Interstitial Pregnancy: Early Ultrasound Diagnosis of 179 Cases After In Vitro Fertilization-Embryo Transfer. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2023;42(4):915-22.
79. Habana A, Dokras A, Giraldo JL, Jones EE. Cornual heterotopic pregnancy: contemporary management options. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(5):1264-70.
80. Rotas MA, Haberman S, Levkur M. Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(6):1373-81.
81. Ko JK, Li RH, Cheung VY. Cesarean scar pregnancy: A 10-year experience. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2015;55(1):64-9.
82. Coutinho CM, Noel L, Giorgione V, Marçal LCA, Bhide A, Thilaganathan B. Placenta accreta spectrum disorders and cesarean scar pregnancy screening: are we asking the right questions? *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia/RBGO Gynecology and Obstetrics*. 2021;43(05):347-50.
83. Fylstra DL. Ectopic pregnancy after hysterectomy: a review and insight into etiology and prevention. *Fertility and sterility*. 2010;94(2):431-5.
84. Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Cmaj*. 2005;173(8):905-12.
85. Alkatout I, Honemeyer U, Strauss A, Tinelli A, Malvasi A, Jonat W, et al. Clinical diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Obstetrical & gynecological survey*. 2013;68(8):571-81.
86. Connolly A, Ryan DH, Stuebe AM, Wolfe HM. Reevaluation of discriminatory and threshold levels for serum β -hCG in early pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2013;121(1):65-70.
87. Barnhart KT, Guo W, Cary MS, Morse CB, Chung K, Takacs P, et al. Differences in serum human chorionic gonadotropin rise in early pregnancy by race and value at presentation. *Obstetrics & Gynecology*. 2016;128(3):504-11.
88. Condous G, Kirk E, Van Calster B, Van Huffel S, Timmerman D, Bourne T. General obstetrics: Failing pregnancies of unknown location: a prospective evaluation of the human chorionic gonadotrophin ratio. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2006;113(5):521-7.
89. Van Mello N, Mol F, Opmeer B, Ankum W, Barnhart K, Coomarasamy A, et al. Diagnostic value of serum hCG on the outcome of pregnancy of unknown location: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2012;18(6):603-17.
90. Van Calster B, Abdallah Y, Guha S, Kirk E, Van Hoorde K, Condous G, et al. Rationalizing the management of pregnancies of unknown location: temporal and external validation of a risk prediction model on 1962 pregnancies. *Human Reproduction*. 2013;28(3):609-16.
91. Tulandi T, Barbieri R, Falk S. Ectopic pregnancy: Clinical manifestations and diagnosis. Up to date. 2015.
92. Harzif AK, Hyaswicaksono P, Kurniawan RH, Wiweko B. Heterotopic pregnancy: diagnosis and pitfall in ultrasonography. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*. 2021;10(1):53-6.
93. Rausch ME, Barnhart KT. Serum biomarkers for detecting ectopic pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2012;55(2):418-23.
94. Perkins SL, Al-Ramahi M, Claman P. Comparison of serum progesterone as an indicator of pregnancy nonviability in spontaneously pregnant emergency room and infertility clinic patient populations. *Fertility and sterility*. 2000;73(3):499-504.

95. Ghaedi B, Cheng W, Ameri S, Abdulkarim K, Costain N, Zia A, Thiruganasambandamoorthy V. Performance of single serum progesterone in the evaluation of symptomatic first-trimester pregnant patients: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Emergency Medicine*. 2022;24(6):611-21.
96. Condous G, Kirk E, Lu C, Van Calster B, Van Huffel S, Timmerman D, Bourne T. There is no role for uterine curettage in the contemporary diagnostic workup of women with a pregnancy of unknown location. *Human Reproduction*. 2006;21(10):2706-10.
97. Bignardi T, Alhamdan D, Condous G, editors. *Is ultrasound the new gold standard for the diagnosis of ectopic pregnancy?* Seminars in Ultrasound, CT and MRI; 2008: Elsevier.
98. Chen P, Sickler G, Dubinsky T, Maklad N, Jacobi R, Weaver J. Sonographic detection of echogenic fluid and correlation with culdocentesis in the evaluation of ectopic pregnancy. *AJR American journal of roentgenology*. 1998;170(5):1299-302.
99. Hamura NN, Bolnga JW, Wangnapi R, Horne AW, Rogerson SJ, Unger HW. The impact of tubal ectopic pregnancy in Papua New Guinea—a retrospective case review. *BMC pregnancy and childbirth*. 2013;13:1-8.
100. Katsikis I, Rouso D, Farmakiotis D, Kourtis A, Diamanti-Kandarakis E, Zournatzi-Koiou V, Panidis D. Creatine phosphokinase in ectopic pregnancy revisited: significant diagnostic value of its MB and MM isoenzyme fractions. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;194(1):86-91.
101. Ugurlu EN, Ozaksit G, Karaer A, Zulfikaroglu E, Atalay A, Ugur M. The value of vascular endothelial growth factor, pregnancy-associated plasma protein-A, and progesterone for early differentiation of ectopic pregnancies, normal intrauterine pregnancies, and spontaneous miscarriages. *Fertility and sterility*. 2009;91(5):1657-61.
102. Meunier K, Mignot T-M, Maria B, Guichard A, Zorn J-R, Cedard L. Predictive value of the active renin assay for the diagnosis of ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*. 1991;55(2):432-5.
103. Stabile I, Olajide F, Chard T, Grudzinskas J. Maternal serum alpha-fetoprotein levels in ectopic pregnancy. *Human Reproduction*. 1989;4(7):835-6.
104. Grosskinsky C, Hage M, Tyrey L, Christakos A, Hughes C. hCG, progesterone, alpha-fetoprotein, and estradiol in the identification of ectopic pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1993;81(5 (Pt 1)):705-9.
105. Tulandi T. Ectopic pregnancy: Expectant management. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2015.
106. Helmy S, Sawyer E, Ofili-Yebovi D, Yazbek J, Nagi JB, Jurkovic D. Fertility outcomes following expectant management of tubal ectopic pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2007;30(7):988-93.
107. Bleyer WA. The clinical pharmacology of methotrexate. New applications of an old drug. *Cancer*. 1978;41(1):36-51.
108. Tulandi T. Ectopic pregnancy: Methotrexate therapy. UpToDate; 2020.
109. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 94: Medical management of ectopic pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2008;111(6):1479-85.
110. Medicine PCotASfR. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2013;100(3):638-44.
111. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing “single dose” and “multidose” regimens. *Obstetrics & Gynecology*. 2003;101(4):778-84.
112. Lau S, Tulandi T. Conservative medical and surgical management of interstitial ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*. 1999;72(2):207-15.
113. Verity L, Ludlow J, Dickinson JE. Interstitial ectopic pregnancy: a contemporary case series. *Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology*. 2003;43(3):232-5.

114. Alur-Gupta S, Cooney LG, Senapati S, Sammel MD, Barnhart KT. Two-dose versus single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(2):95-108.e2.
115. Xiao C, Shi Q, Cheng Q, Xu J. Non-surgical management of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2021;100(50):e27851.
116. Horne AW, Tong S, Moakes CA, Middleton LJ, Duncan WC, Mol BW, et al. Combination of gefitinib and methotrexate to treat tubal ectopic pregnancy (GEM3): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2023;401(10377):655-63.
117. Cheng X, Tian X, Yan Z, Jia M, Deng J, Wang Y, Fan D. Comparison of the fertility outcome of salpingotomy and salpingectomy in women with tubal pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(3):e0152343.
118. Tulandi T. Ectopic pregnancy: Choosing a treatment. Up to Date. 2020.
119. Fujishita A, Masuzaki H, Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Ishimaru T. Laparoscopic salpingotomy for tubal pregnancy: comparison of linear salpingotomy with and without suturing. *Human Reproduction.* 2004;19(5):1195-200.
120. Song T, Lee DH, Kim HC, Seong SJ. Laparoscopic tube-preserving surgical procedures for ectopic tubal pregnancy. *Obstetrics & Gynecology Science.* 2016;59(6):512-8.
121. Ting W-H, Lin H-H, Hsiao S-M. Factors predicting persistent ectopic pregnancy after laparoscopic salpingostomy or salpingotomy for tubal pregnancy: A retrospective cohort study. *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* 2019;26(6):1036-43.
122. Alkatout I, Honemeyer U, Noé K-G, Eckmann-Scholz C, Maass N, Ellessawy M, Mettler L. Diagnostic and treatment modalities for all localizations of ectopic pregnancy. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences.* 2017;5(2):82-9.
123. Gasparri ML, Mueller MD, Taghavi K, Papadia A. Conventional versus single port laparoscopy for the surgical treatment of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Gynecologic and obstetric investigation.* 2018;83(4):329-37.
124. Zhang Y, Chen J, Lu W, Li B, Du G, Wan X. Clinical characteristics of persistent ectopic pregnancy after salpingostomy and influence on ongoing pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* 2017;43(3):564-70.
125. Bora SA, Kirk E, Daemen A, Timmerman D, Bourne T. Is serum human chorionic gonadotrophin follow-up necessary after suspected spillage of trophoblast at the time of laparoscopic surgery for ectopic pregnancy? *Gynecologic and obstetric investigation.* 2011;71(4):225-8.
126. Li P, Zhu W-j, Ma Z-l, Wang G, Peng H, Chen Y, et al. Enhanced beta-catenin expression and inflammation are associated with human ectopic tubal pregnancy. *Human Reproduction.* 2013;28(9):2363-71.
127. Liu D, Huang X, Xu Z, Chen M, Wu M. Predictive value of NLR and PLR in missed miscarriage. *Journal of Clinical Laboratory Analysis.* 2022;36(3):e24250.
128. Bozan MB, Yazar FM, Kale İT, Yüzbaşıoğlu MF, Boran ÖF, Azak Bozan A. Delta neutrophil index and neutrophil-to-lymphocyte ratio in the differentiation of thyroid malignancy and nodular goiter. *World Journal of Surgery.* 2021;45:507-14.
129. Ghobadi H, Mohammadshahi J, Javaheri N, Fouladi N, Mirzazadeh Y, Aslani MR. Role of leukocytes and systemic inflammation indexes (NLR, PLR, MLP, dNLR, NLPR, AISI, SIR-I, and SIR-II) on admission predicts in-hospital mortality in non-elderly and elderly COVID-19 patients. *Frontiers in medicine.* 2022;9:916453.
130. Özdemir H, Artaç H. Evaluation of hematologic parameters in children with Down syndrome. *Genel Tıp Dergisi.* 2022;32(5):605-9.
131. Feng J, Wang L, Yang X, Chen Q, Cheng X. Clinical utility of preoperative pan-immune-inflammation value (PIV) for prognostication in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *International Immunopharmacology.* 2023;123:110805.

132. King A, Loke YW. On the nature and function of human uterine granular lymphocytes. *Immunology today*. 1991;12(12):432-5.
133. Jones RL, Hannan NJ, Kaitu'u TuJ, Zhang J, Salamonsen LA. Identification of chemokines important for leukocyte recruitment to the human endometrium at the times of embryo implantation and menstruation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(12):6155-67.
134. Ramhorst R, Grasso E, Paparini D, Hauk V, Gallino L, Calo G, et al. Decoding the chemokine network that links leukocytes with decidual cells and the trophoblast during early implantation. *Cell adhesion & migration*. 2016;10(1-2):197-207.
135. Stewart-Akers AM, Krasnow JS, Deloia JA. Decidual leukocyte populations in ectopic pregnancies. *Fertility and sterility*. 1997;68(6):1103-7.
136. Kan Ö, Gemici A, Alkılıç A, Çetindağ EN, Çakır C, Dur R, Altay M. The Effect of Preoperative Neutrophil-To Ratio and Platelet-To Ratio on Predicting Rupture Risk in Tubal Ectopic Pregnancies. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2019.
137. Turgut A, Sak ME, Ozier A, Soydinç HE, Karaçor T, Gul T. Alteration of peripheral blood cells in tubal ectopic pregnancy. *Ginekologia Polska*. 2013;84(3).
138. Seyfettinoglu S, Adiguzel FI. Prediction of Tubal Rupture in Ectopic Pregnancy Using Methotrexate Treatment Protocols and Hematological Markers. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(20):6459.
139. Gurung G, Rana A. Pre-operative hemoglobin level: Correlation with hemoperitoneum in ectopic pregnancy. *Nepal Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2007;2(1):39-43.
140. Eskicioğlu, F., Özdemir, A. T., Turan, G. A., Gür, E. B., Kasap, E., & Genç, M. (2014). The efficacy of complete blood count parameters in the diagnosis of tubal ectopic pregnancy. *Ginekologia Polska*, 85(11).
141. Zulfıqar M, Ali A, Ali B, Tanwani A, Javed H, Saad M. EVALUATING HEMATOLOGICAL MARKERS IN DIAGNOSING CESAREAN SCAR PREGNANCY: A PREDICTIVE APPROACH.
142. Yilmaz Dogru H, Kunt Isguder C, Ozsoy A, Delibas I, Cakmak B, Arici A. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio on the prediction of methotrexate treatment success in tubal ectopic pregnancy. *J Contemp Med*. 2016;6:25-9.
143. Gencdal S, Aydogmus H, Gencdal NK, Destegul E, Ekmekci E. Evaluation of the neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in patients with ectopic pregnancies. *Journal of Clinical Gynecology and Obstetrics*. 2019;8(3):81-4.
144. Dogru S, Atci AA, Akkus F, Erdogan AC, Acar A. Predictability of Hematological Parameters in the Diagnosis of Cesarean Scar Pregnancy. *Journal of Laboratory Physicians*. 2023;15(03):425-30.
145. .Dereli, M. L., Savran Üçok, B., Özkan, S., Sucu, S., Topkara, S., Fıratlıgil, F. B., Ercan, E. E., Uğur, M., Akdaş Reis, Y., & Engin Üstün, Y. (2024). The importance of blood-count-derived inflammatory markers in predicting methotrexate success in patients with tubal ectopic pregnancy. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 167(2), 789–796. <https://doi.org/10.1002/ijgo.15696>
146. Feng Q, Shigesu N, Guan J, Rahmioglu N, Bafadhel M, Paddon K, et al. Elevated basophil count is associated with increased odds of endometriosis. *Reproduction and Fertility*. 2024;5(3).
147. Dossybayeva, K., Abdukhakimova, D., & Poddighe, D. (2020). Basophils and systemic lupus erythematosus in murine models and human patients. *Biology*, 9(10), 308.
148. Singh M, Fayaz FFA, Wang J, Wambua S, Subramanian A, Reynolds JA, et al. Pregnancy complications and autoimmune diseases in women: systematic review and meta-analysis. *BMC medicine*. 2024;22(1):339.
149. Park JH, Byeon HJ, Lee KH, Lee JW, Kronbichler A, Eisenhut M, Shin JI. Delta neutrophil index (DNI) as a novel diagnostic and prognostic marker of infection: a systematic review and meta-analysis. *Inflammation Research*. 2017;66:863-70.

150. Ahn C, Kim W, Lim TH, Cho Y, Choi K-S, Jang B-H. The delta neutrophil index (DNI) as a prognostic marker for mortality in adults with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2018;8(1):6621.
151. Eroğlu H, Şahin Uysal N, Sarsmaz K, Tonyalı NV, Codal B, Yücel A. Increased serum delta neutrophil index levels are associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2021;47(12):4189-95.
152. Günday ÖK, Yılmaz M. Combined delta neutrophil index and red blood cell distribution width as a new biomarker to predict endometriosis. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2024;25(1):30.
153. Yakıştrın B, Tanacan A, Altınboğa O, Yücel A. Can derived neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and delta neutrophil index predict spontaneous abortion? *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. 2021;225(05):418-22.

